Kondensationen von Cyanamid und Benzylidenaminoacetonitril mit Dithio- und Thionestern

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Bernd Seib
aus Eschwege

Marburg/Lahn 1969

E. Symon · Foto-Druck · 355 Marburg/Lahn · Friedrichstr. 3

Kondensationen von Cyanamid und Benzylidenaminoacetonitril mit Dithio- und Thionestern

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Bernd Seib
aus Eschwege

Marburg/Lahn 1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 27. 10. 69
Tag der mündlichen Prüfung: 5. 11. 69
Berichterstatter: Prof. Dr. K. Hartke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme

Meinen Eltern gewidmet

Die vorliegende Arbeit entstand an dem von Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Horst Böhme geleiteten Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Klaus Hartke.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. h.c. H.Böhme und Herrn Professor Dr. K.Hartke für die großzügige Unterstützung und Förderung der vorliegenden Arbeit sehr herzlich danken.

Ebenfalls danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ihre finanzielle Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

Seite

1. Einleitung

2. Kondensation von Cyanamid mit Dithio- und Thionestern 2

3. Darstellung von Heterocyclen aus den Kaliumsalzen der N-Cyanthiolimidosäuren 4 und ihren Methylestern 6 14

4. Kondensation von Benzylidenaminoacetonitril mit Dithio- und Thionestern 19

5. Versuche zur Darstellung von Heterocyclen aus 2-Benzylidenamino-3-alkylmercapto-acrylnitril (21 und 27) mit Hydrazin und Amidinen 29

6. Versuche zur Darstellung von Pyrazolen aus 2-Amino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (30) und Abkömmlingen 32

7. Bildung von Imidazolen durch Einwirkung von Chlorwasserstoff auf 21 35

8. Darstellung von Thiophenen aus den Natriumsalzen 20 (Abschnitt 4) mit Chloressigester und Chloracetonitril 37

9. Darstellung von 3,4-Diaminothiophenen aus 34 und 38 43

10. Zusammenfassung 45

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen 49

Kaliumsalz der N-Cyanthiolimidoessigsäure (4a) 50

Kaliumsalz der N-Cyan-O-äthyl-thiolimidokohlensäure (4b) 50

Kaliumsalz der N-Cyanthiolimidobenzoesäure (4c) 51

N-Cyanthiolimidoessigsäuremethylester (6a) 52

N-Cyanthiolimidokohlensäuremethylester (6b) 53

Seite

N-Cyanthiolimidobenzoesäuremethylester (6c) 54

N-Cyanthiolimidophenylessigsäuremethylester (6d) 55

N-Cyanthiolimidoessigsäureäthylester (6e) 56

N-Cyanthiolimidoessigsäurebenzylester (6f) 57

Darstellung der Kaliumsalze der N,N'-Dicyanamidine 9 a-e 58

4-Amino-2-methyl-5-thiazolcarbonitril (11a) 62

4-Amino-2-äthoxy-5-thiazolcarbonitril (11b) 63

4-Amino-2-methyl-5-benzoyl-thiazol (12a) 64

4-Amino-2-äthoxy-5-äthoxycarbonyl-thiazol (12b) 65

5-Amino-3-äthoxy-1,2,3-triazol (14) 66

4-Amino-2-äthoxy-6-phenyl-triazin (15a) 67

Natriumsalze der in 3-Stellung substituierten 2-Benzylidenamino-3-mercapto-acrylnitrile (20) 68

2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (21a) 69

Darstellung des Stereoisomeren 21aZ 70

Darstellung des Stereoisomeren 21aE 71

2-Benzylidenamino-3-äthoxy-3-methylmercapto-acrylnitril (21b) 72

2-Benzylidenamino-3-methylmercapto-3-phenyl-acrylnitril (21c) 73

2-Benzylidenamino-3-methylmercapto-3-benzyl-acrylnitril (21d) 74

2-Benzylidenamino-3-methyl-3-mercapto-acrylnitril (22) 75

1,10-Diphenyl-4,7-dimethyl-3,8-dicyano-5,6-dithia-2,9-diaza-1,3,7,9-decatetraen (23) 76

5-Methyl-2-phenyl-4-thiazolcarbonitril (24) 77

2-Amino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril-hydrochlorid (30) 78

Seite

2-Amino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (31) 79

2-Acetylamino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (32) 80

4-Chlor-5-(1'-methylmercapto)-äthyl-2-phenyl-imidazol (33a) 81

4-Chlor-2-phenyl-5-(1'-methylmercapto)-benzyl-imidazol (33b) 82

4-Chlor-2-phenyl-5-(1'-methylmercapto)-phenäthyl-imidazol (33c) 83

4-Amino-3-benzylidenamino-2-methyl-5-methoxy-carbonyl-thiophen (34a) 84

4-Amino-3-benzylidenamino-2-äthoxy-5-methoxycarbonyl-thiophen (34b) 86

4-Amino-3-benzylidenamino-2-phenyl-5-methoxy-carbonyl-thiophen (34c) 87

4-Amino-3-benzylidenamino-2-benzyl-5-methoxy-carbonyl-thiophen (34d) 88

2-Benzylidenamino-3-methyl-3-äthoxycarbonyl-methylmercapto-acrylnitril (35a) 89

2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methoxycarbonyl-methylmercapto-acrylnitril (35b) 90

2H-6-Methyl-5-cyan-1,4-thiazinon(3) (36) 91

4-Amino-3-benzylidenamino-2-methyl-5-thiophen-carbonitril (38a) 92

4-Amino-3-benzylidenamino-2-phenyl-5-thiophen-carbonitril (38b) 93

4-Amino-3-benzylidenamino-2-benzyl-5-thiophen-carbonitril (38c) 94

3,4-Diamino-2-methyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (39a) 96

3,4-Diamino-2-phenyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (39b) 97

3,4-Diamino-2-benzyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (39c) 98

3,4-Diamino-2-phenyl-5-thiophencarbonitril (40a) 99

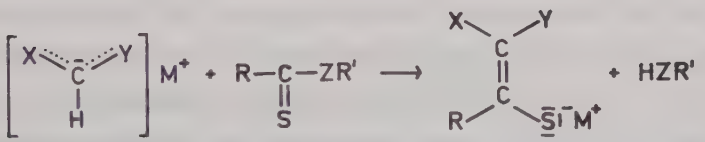
3,4-Diamino-2-benzyl-5-thiophencarbonitril (40b) 100

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Malondinitril läßt sich in hoher Ausbeute mit Dithio- und Thionestern thioacylieren. In analoger Weise reagieren auch weniger acide Malonsäurederivate wie Cyanessigsäureester, Cyanacetamid und Malonsäureester selbst[1) 2) 3) 4)].

Bei diesen Umsetzungen greift das primär mit Alkalialkoholat gebildete Alkalisalz der CH-aciden Verbindung den Dithio- bzw. Thionester nucleophil an. Dabei entstehen unter Mercaptanabspaltung die Alkalisalze der entsprechenden Thioacylierungsprodukte.



Z=O,S M=Na,K X,Y=CN, $CONH_2$, COOR.

Die vorstehend erwähnten Umsetzungen beinhalten eine neue Thioacylierungsreaktion, deren Anwendungsbereich an weiteren Beispielen geprüft werden sollte.

Vorversuche zeigten, daß die Alkalisalze von ß-Dicarbonylverbindungen wie Acetylaceton oder ß-Ketosäureestern wie Acetessigester für einen Angriff am Thiocarbonylkohlenstoff

---

1) K.Hartke u. L.Peshkar, Angew.Chem. 79, 56 (1967)
2) K.Hartke u. L.Peshkar, Pharmaz.Zentralhalle Deutschland 107, 348 (1968)
3) K.Hartke u. L.Peshkar, Arch.Pharmaz. 301, 601 (1968)
4) K.Hartke u. L.Peshkar, Arch.Pharmaz. 301, 611 (1968)

nicht hinreichend nucleophil sind. Trotz mehrstündigen Erwärmens der genannten Alkalisalze mit Dithio- oder Thionestern in verschiedenen Lösungsmitteln konnten jeweils nur die Ausgangsprodukte zurückerhalten werden.

Diese Beispiele zeigen, daß offenbar solche Carbanionen schwer thioacylierbar sind, die mit dem Metallkation stabilere Chelate zu bilden vermögen. In Übereinstimmung hiermit steht die leichte Thioacylierbarkeit des Malondinitrils und des Cyanessigesters, während entsprechende Umsetzungen mit den Malonestern bereits langsamer und in geringer Ausbeute ablaufen. In der vorliegenden Arbeit haben wir daher CH- und NH-acide Substanzen eingesetzt, deren Acidität auf Nitrilgruppen als stark elektronegative Substituenten zurückgeht.

Unter dem Gesichtspunkt der späteren Verwendbarkeit der erhaltenen Thioacylierungsprodukte für heterocyclische Synthesen haben wir uns auf Cyanamid als Beispiel für ein NH-acides Nitril und auf Benzylidenaminoacetonitril als Beispiel für ein CH-acides Nitril beschränkt.

2. Kondensation von Cyanamid mit Dithio- und Thionestern

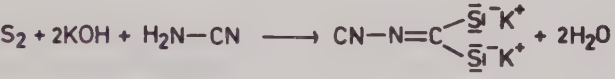
N.Kameyama[5] hat aus Leitfähigkeitsmessungen des Natriumcyanamids den Hydrolysegrad dieses Salzes ermittelt und daraus die Aciditätskonstante Ks des Cyanamids selbst mit annähernd $5{,}4 \cdot 10^{-11}$ angegeben. Dieser Wert liegt in derselben Größenordnung wie die Aciditätskonstante des Malondinitrils in

---

5) N.Kameyama Trans.electrochem.Soc. 40, 131 (1921)

Wasser, die $6{,}5 \cdot 10^{-12}$ [6] beträgt. Durch diese Überlegungen angeregt haben wir versucht, das Cyanamid analog dem Malondinitril zu thioacylieren.

Eine verwandte Kondensation des Cyanamids mit Schwefelkohlenstoff in Gegenwart von Kalilauge führt zum Dikaliumsalz der Cyandithioimidokohlensäure 1 und ist schon seit Anfang dieses Jahrhunderts bekannt[7]. Sie wurde kürzlich von



1

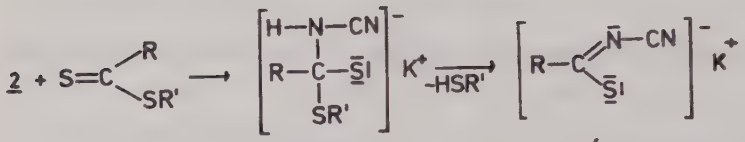
verschiedenen Arbeitsgruppen erneut aufgegriffen, da sich 1 als ein sehr abwandlungsfähiges Ausgangsprodukt für heterocyclische Synthesen erwiesen hat[8] [9] [10].

Wird bei Zimmertemperatur zu einer Kaliummethylatlösung die äquimolare Menge Cyanamid und Dithioester gegeben, so tritt starker Mercaptangeruch auf. Nach 3 Std. kann das Lösungsmittel abgezogen werden und man erhält nach Durchreiben des halbfesten Rückstandes mit trockenem Äther ein kristallines Produkt. Die hierbei ablaufende Reaktion kann analog einer Esterkondensation formuliert werden.

---

6) D.J.Cram, Fundamentals of Carbanion Chemistry, S. 10 Academic Press, New York (1965)
7) A.Hantzsch u. M.Wolvekamp, Liebigs Ann.Chem. 331, 282, 286 (1904)
8) R.Gompper, M.Gäng u. F.Saygin, Tetrahedron Letters 17, 1885 (1966)
9) K.Gewald, P.Blauschmidt u. R.Mayer, J.prakt.Chem.(4) 35, 97 (1967)
10) R.J.Timmons u. L.S.Wittenbrook, J.org.Chemistry 32, 1566 (1967)

$$NH_2{-}CN + KOCH_3 \longrightarrow \underset{\underline{2}}{K[HN{-}CN]} + HOCH_3$$

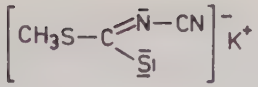


3 **4**

a : R = CH_3
b : R = OC_2H_5
c : R = C_6H_5
d : R = $CH_2C_6H_5$

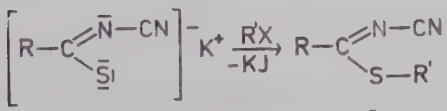
Das primär gebildete Kaliumsalz 2 des Cyanamids addiert sich nucleophil an den Thionkohlenstoff des Dithioesters und es bildet sich wahrscheinlich das nicht gefaßte Zwischenprodukt 3, das unter Abspaltung von Äthylmercaptan in das Kaliumsalz der N-Cyanthiolimidosäure 4 übergeht.

Auf dem vorstehenden Wege wurden die Kaliumsalze 4a-d dargestellt. Von diesen sind 4a-4c fest, während 4d sehr stark hygroskopisch ist und nicht in kristalliner Form erhalten werden konnte. Ihre IR-Spektren zeigen eine intensive Nitrilabsorption bei 4,55 - 4,65 μ (2198 - 2150 cm^{-1}); die C=N-Bande ist sehr stark nach längeren Wellen verschoben und erscheint als eine Schwingung hoher Extinktion bei 7,0 - 7,1 μ (1428 - 1408 cm^{-1}). Im Vergleich dazu wurde von Timmons und Mitarbeitern[10] beim Kaliumsalz der N-Cyan-S-methylthiolimidokohlensäure (5) für die CN-Bande ein Wert von 7,4 μ (1351 cm^{-1}) gefunden.



5

Die festen Kaliumsalze lassen sich zwar aus niederen Alkoholen umkristallisieren, sind jedoch nicht von den in geringer Menge als Nebenprodukt gebildeten N,N'-Dicyanamidinen 9 zu trennen und konnten daher auch nicht analysenrein erhalten werden. Sie wurden daher zu ihrer analytischen Identifizierung mit Methyljodid in die N-Cyanthiolimidomethylester 6a-d übergeführt. Zieht man das Lösungsmittel anschließend im Vakuum ab und nimmt den N-Cyanthiolimidosäuremethylester 6 mit Äther auf, so hinterbleibt ein salzartiger Rückstand, aus dem sich mit wasserfreiem Aceton eine geringe Menge des Kalium-N,N'-dicyanamidins 9 extrahieren läßt. Dies wurde z.B. bei der Methylierung der Salze 4a und 4b gezeigt, wo die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes auf dem soeben geschilderten Wege die Kaliumsalze 9b und 9c als Nebenprodukte lieferte.



4 6

a : R=CH_3 R'=CH_3
b : R=OC_2H_5 R'=CH_3
c : R=C_6H_5 R'=CH_3
d : R=$CH_2C_6H_5$ R'=CH_3
e : R=CH_3 R'=C_2H_5
f : R=CH_3 R'=$CH_2C_6H_5$

Die Struktur der erhaltenen Methylester 6 wird sowohl durch ihre analytischen wie spektroskopischen Daten bestätigt. Im Vergleich zu den Salzen 4 ist die C=N-Bande in 6 erwartungsgemäß nach kürzeren Wellenlängen verschoben und kann zweifelsfrei der starken Absorption um 6,45 μ (1550 cm^{-1}) zugeordnet werden. Im Bereich der Nitrilschwingungen ist die entsprechende Verschiebung sehr viel schwächer ausgeprägt; die zugehörigen Banden liegen im Bereich von 4,50 - 4,60 μ (2173 - 2222 cm^{-1}) (vgl.Abb.I).

Auch andere Alkylierungsmittel wie Äthyljodid und Benzylchlorid liefern die analogen Ester, wie die Beispiele 6e und 6f zeigen.

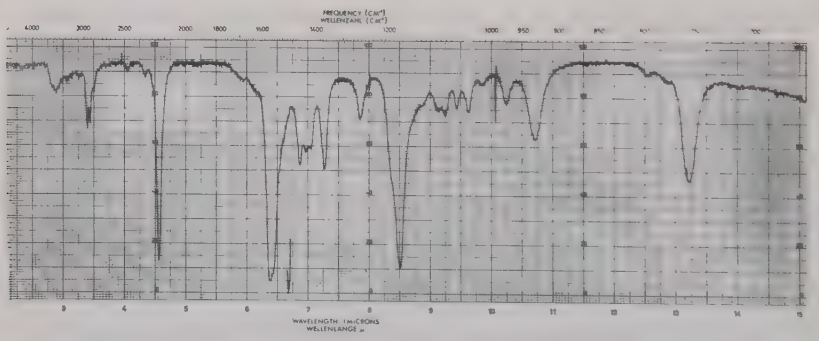
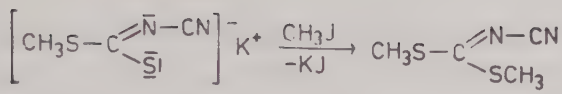


Abb. I IR-Spektrum (als Film) von N-Cyanthiolimidoessigsäureäthylester (6e)

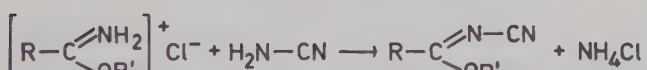
Für den N-Cyandithiolimidokohlensäuredimethylester (7) geben Timmons und Mitarbeiter[10] für die entsprechenden Banden 6,82 μ (1466 cm^{-1}) und 4,61 μ (2169 cm^{-1}) an.



5 7

Bei den kürzlich dargestellten sauerstoffanalogen Verbindungen zu 6, den N-Cyanimidoestern 8 fanden Huffman und Schaefer[11] die Nitrilbande um 4,5 µ (2222 cm^{-1}) und die C=N-Bande um 6,2 µ (1612 cm^{-1}). Sie gewannen diese neue Verbindungsklasse durch Umsetzung von Cyanamid mit den entsprechenden Orthoestern oder Imidoesterhydrochloriden.

8



8

Auch die NMR-Spektren stehen mit 6 im Einklang. Die gefundenen NMR-Daten sind im experimentellen Teil aufgeführt, da sie nichts grundsätzlich Neues bringen.

Insbesondere war es nicht möglich, durch Protonenresonanzuntersuchungen eine syn-anti-Isomerie bei den N-Cyanthiolimidosäureestern 6 nachzuweisen. Vögele, Mannschreck und Staab[12] berichteten kürzlich über derartige Untersuchungen bei Imidokohlensäureestern und Imidothiokohlensäureestern. Von den in dieser Arbeit erwähnten Beispielen

---

11) K.R.Huffman u. F.C.Schaefer, J.org.Chemistry 28, 1816 (1963)
12) F.Vögele, A.Mannschreck u. H.A.Staab, Liebigs Ann.Chem. 708, 51 (1967)

steht der N-Cyandithiolimidokohlensäuremethylester (7) den von uns gewonnenen Verbindungen strukturell sehr nahe. Die genannten Autoren fanden für 7 oberhalb -1° C in Aceton-d_6 getrennte NMR-Signale für beide Methylmercaptogruppen. Aus der Koaleszenztemperatur und der maximalen Signalaufspaltung errechneten sie eine freie Aktivierungsenthalpie von $\Delta G_c^{\ddagger} = 14{,}0 \pm 0{,}3 \left[\text{kcal / Mol}\right]$.

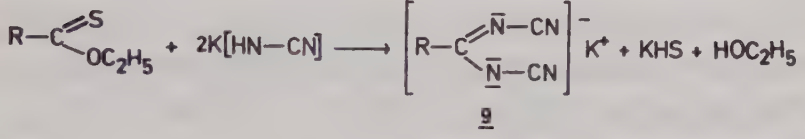
Die N-Cyanthiolimidosäureester 6a-f zeigen bei Raumtemperatur jeweils nur ein Signal für R und R'. Von diesen wurden 6a-c in Aceton-d_6 bis -60° C vermessen, ohne daß eine Signalaufspaltung beobachtet werden konnte. Dasselbe Ergebnis brachten Hochtemperaturmessungen an den Beispielen 6b, c u. f in Chinolin bis 150° C.

Diese Experimente lassen zwei Schlußfolgerungen zu: entweder ist die Isomerisierungsgeschwindigkeit so hoch, daß sie selbst bei -60° C außerhalb der Zeitskala des NMR-Gerätes liegt, oder die zugeführte Energie ist selbst bei 150° C unzureichend, um das thermodynamisch stabilere Isomer in das thermodynamisch instabilere teilweise umzuwandeln. Eine Entscheidung zugunsten einer dieser beiden Möglichkeiten läßt sich an Hand des vorliegenden experimentellen Materials noch nicht treffen.

Während die Thioacylierung der Malonsäurederivate sowohl mit Dithio- als auch mit Thionestern in der Regel das gleiche Reaktionsendprodukt ergibt, verläuft die Kondensation von Kaliumcyanamid bei Dithio- und Thionestern unterschiedlich.

Überraschenderweise isolierten wir bei der Umsetzung von 1 Mol Kaliumcyanamid mit 1 Mol Thionameisensäureester das

Kaliumsalz des N,N'-Dicyanformamidins (9a) während etwa die Hälfte des Thionesters unumgesetzt zurückgewonnen wurde. Setzte man die Reaktionspartner im Verhältnis 2:1 ein, so entstand in nahezu quant. Ausbeute das Kaliumsalz des N,N'-Dicyanformamidins (9a) entsprechend der nachstehenden Reaktionsgleichung.



9

a: R = H
b: R = CH_3
c: R = OC_2H_5
d: R = C_6H_5
e: R = $CH_2C_6H_5$

In analoger Weise reagieren auch andere Thionester, wie aus den übrigen Beispielen 9a-e hervorgeht. Das bei der Reaktion gleichzeitig gebildete Kaliumhydrogensulfid kann verhältnismäßig leicht abgetrennt werden, indem man nach Abziehen des Lösungsmittels den Rückstand mit trockenem Aceton extrahiert; hierbei bleibt das Kaliumhydrogensulfid ungelöst zurück, während die Kaliumsalze der N,N'-Dicyanamidine 9 in Lösung gehen und durch Umkristallisieren aus n-Butanol analysenrein erhalten werden können.

Die Kaliumsalze der N,N'-Dicyanamidine 9 sind hochschmelzende farblose Substanzen, deren Struktur durch Elementaranalyse und IR-Spektren gesichert ist. Als besonders

charakteristisch kann die relativ langwellige Nitrilabsorption zwischen 4,6 bis 4,7 μ (2173 bis 2127 cm^{-1}) angesehen werden. Bei arylsubstituierten Vertretern z.B. 9d ist diese Bande in ein Dublett aufgespalten (vgl.Abb.II). Ähnliche Beobachtungen kennt man z.B. von aromatischen Carbodiimiden[13], bei denen die Kumulenabsorption bei 4,65 μ (2150 cm^{-1}) ebenfalls als Doppelbande erscheint. Für die Amidingruppierung ist ferner eine symmetrische und eine antisymmetrische Valenzschwingung zu erwarten, die im Spektrum des N,N'-Dicyanbenzamidins (9d) mit einiger Sicherheit den beiden starken Banden bei 6,65 μ (1503 cm^{-1}) und 7,05 μ (1418 cm^{-1}) zugeordnet werden kann (vgl.Abb.II).

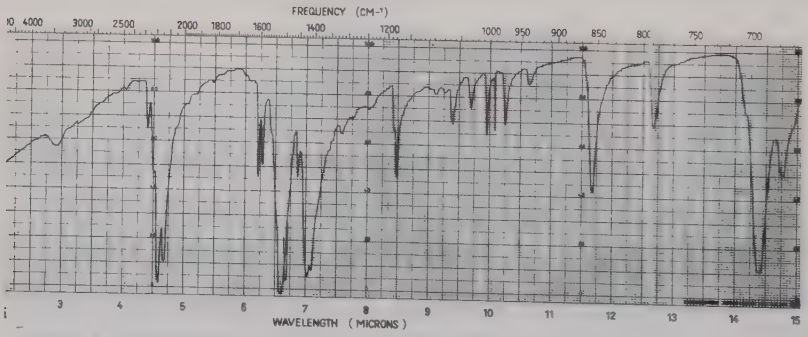


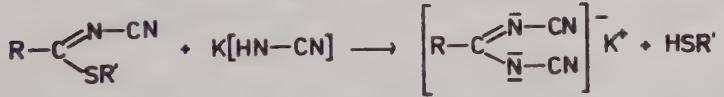
Abb. II IR-Spektrum (in KBr) vom Kaliumsalz des N,N'-Dicyanbenzamidins (9d)

In den Spektren einiger anderer Vertreter ist jeweils nur die kürzerwellige, vermutlich antisymmetrische Valenzschwingung der Amidingruppe als sehr starke Bande im Bereich

13) G.D.Meakins u. R.J.Mors, J.chem.Soc. 993 (1957)

von 6,5 - 6,75 μ (1538 - 1612 cm^{-1}) zu erkennen, während die schwächere, längerwelligere Absorption wegen weiterer Banden in dem fraglichen Bereich nicht immer eindeutig zugeordnet werden kann.

Die Struktur der N,N'-Dicyanamidine wurde außerdem am Beispiel 9d auch auf chemischem Wege bewiesen. Zu diesem Zweck versetzten wir 6c in absol. Methanol mit einer äquimolaren Menge Kaliumcyanamid und konnten nach 4-stünd. Rühren bei Raumtemperatur in hoher Ausbeute das Kaliumsalz des N,N'-Dicyanbenzamidins (9d) isolieren. Das aufgenommene IR-Spektrum war identisch mit der über den Thionester gewonnenen Substanz. Auf demselben Wege wurde außerdem noch das Kaliumsalz des N,N'-Dicyanäthoxyformamidins (9c) hergestellt.

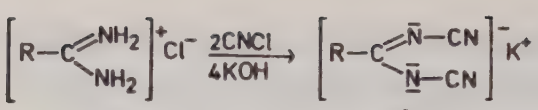


9
c: R=OC_2H_5
d: R=C_6H_5

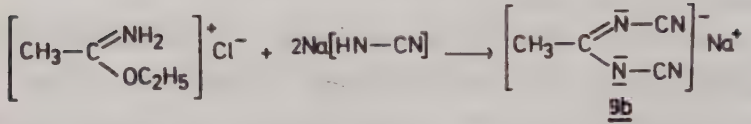
Alkalisalze von N,N'-Dicyanamidinen sind vor wenigen Jahren erstmals auf anderen Wegen gewonnen worden. So erhielt Shaw[14] 9b und 9d aus den entsprechenden Amidinen mit Chlorcyan in Gegenwart von Kaliumhydroxid, sowie das 9b entsprechende Natriumsalz aus Acetimidoäthylesterhydrochlorid und Natriumcyanamid.

---

14) John T.Shaw, J.org.Chemistry 27, 3890 (1962)

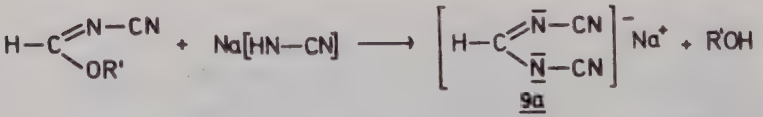


9



9b

Huffman und Schaefer[11] gewannen das 9a entsprechende Natriumsalz aus N-Cyanformimidoäthylester und Natriumcyanamid. Analog wurde kürzlich auch das 9c entsprechende Natriumsalz aus N-Cyanimidokohlensäurediäthylester dargestellt[14].



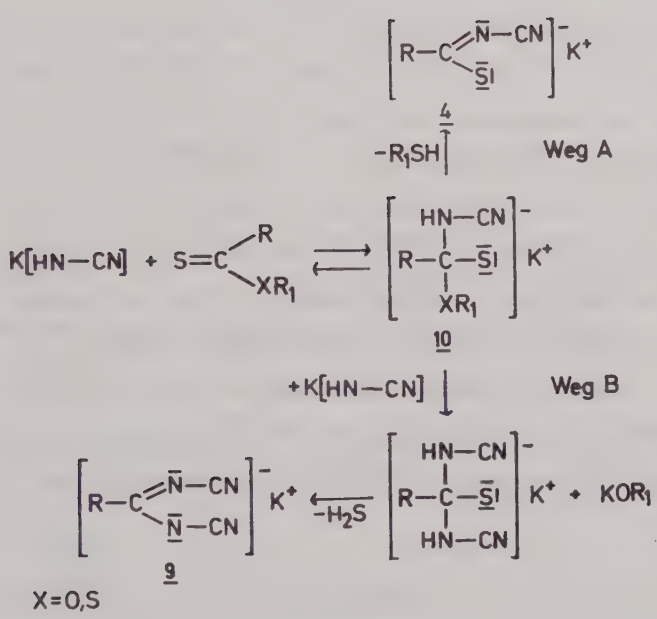
9a

Shaw[14] gibt aus den von ihm aufgenommenen IR-Spektren charakteristische Banden an, die mit der Lage der von uns gefundenen übereinstimmten.

Allenstein[15] hat aus einer konz. wäßrigen Lösung von 9c durch Ansäuern mit einer äquivalenten Menge Salzsäure das N,N'-Dicyanäthoxyformamidin in Freiheit gesetzt und seine Acidität durch potentiometrische Titration bis zur Halbneutralisation mit pKs = 2,35 ermittelt. Eine Acidität derselben Größenordnung ist auch für die den Salzen 9 zugrundeliegenden freien Säuren zu erwarten.

---

15) E.Allenstein u. R.Fuchs, Chem.Ber. 101, 1232 (1968)



Eines Kommentars bedarf schließlich noch die Bildung der unterschiedlichen Reaktionsprodukte 4 und 9 bei der Kondensation von Kaliumcyanamid mit Dithio- bzw. Thionestern. Versuche hierzu ergaben, daß sich die Kaliumsalze 4 mit einem weiteren Mol Kaliumcyanamid nicht in die Kaliumsalze der N,N'-Dicyanamidine 9 überführen lassen. So konnten beispielsweise aus dem Kaliumsalz der N-Cyanthiolimidoessigsäure (4a) und Kaliumcyanamid trotz mehrstündigen Kochens in absol. Methanol nur die Ausgangsprodukte zurückgewonnen werden. Dies beweist eindeutig, daß die Salze 4 nicht als Zwischenprodukte auf dem Weg zu 9 anzusehen sind. Wir nehmen daher an, daß der unterschiedliche Reaktionsablauf von Kalium-

cyanamid mit Dithio- und Thionestern bereits nach Bildung des primären Additionsproduktes 10 einsetzt.

Führt man die Umsetzung mit Dithioestern aus, so wird hauptsächlich der Weg A beschritten und man erhält unter Abspaltung von Mercaptan die Salze 4 als Endprodukte. Bei der Umsetzung von Thionestern mit Kaliumcyanamid ist der Weg A weniger begünstigt, da die Alkoxidgruppe schwächer nucleofug ist als die Mercaptidgruppe. Außerdem wird wegen des kleineren Atomradius vom Sauerstoff ein zweites Cyanamidanion leichter nucleophil angreifen können, wenn in 10 X=O ist. Beide Tatsachen dürften dazu beitragen, daß bei der Kondensation mit Thionestern überwiegend Weg B eingeschlagen wird und man hier die Salze 9 als Endprodukte isoliert.

3. Darstellung von Heterocyclen aus den Kaliumsalzen der N-Cyanthiolimidosäuren 4 und ihren Methylestern 6

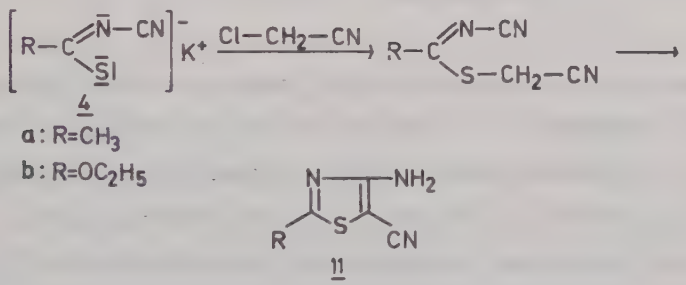
Die seit einigen Jahren bekannten Kaliumsalze der N,N'-Dicyanamidine 9 sollen nach einer Patentschrift von Shaw[16] wertvolle bakterizide und fungizide Eigenschaften aufweisen, außerdem sind sie nützliche Ausgangsprodukte für stickstoffhaltige Heterocyclen. Dies beweisen unter anderem Umsetzungen mit Hydroxylamin zu Triazin-N-oxiden[14] oder mit Chlorwasserstoff zu 2-Chlor-4-amino-1,3,5-triazinen[11].

---

16) American Cyanamid Co. (Erf.J.T.Shaw Amer.Pat. 3198829) C.A. 63, 13297 (1965)

Wir haben jedoch auf eine Erweiterung dieses Anwendungsgebietes verzichtet und uns stattdessen einigen Ringschlußreaktionen der bislang unbekannten N-Cyanthiolimidosäuren und deren Ester zugewandt.

Alkyliert man beispielsweise die Alkalisalze 4 anstelle von Methyljodid mit Chloracetonitril, so dürften primär die N-Cyanthiolimidoester entstehen; diese cyclisieren entweder auf Zusatz von Triäthylamin oder bei längerem Stehenlassen auch ohne Hilfsbase zu den 4-Amino-5-thiazolcarbonitrilen (11).



4

a: R=CH_3

b: R=OC_2H_5

11

Die Struktur der erhaltenen Aminothiazolcarbonitrile (11) wird durch Elementaranalyse und IR-Spektren bestätigt. Letztere zeigen eine primäre Aminogruppe an Hand der Valenzschwingungen um 3 μ (3333 cm^{-1}) und der Deformationsschwingungen bei 6 μ (1666 cm^{-1}), sowie eine konjugierte Nitrilgruppe bei 4,5 μ (2222 cm^{-1}) (vgl.Abb. III).

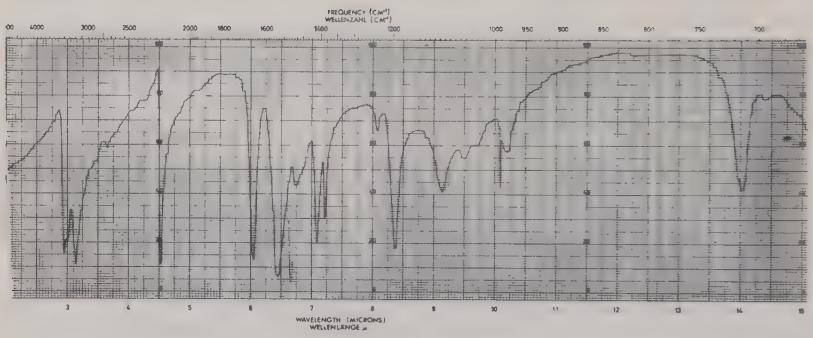
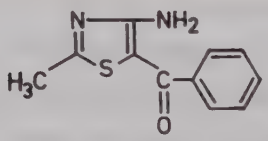
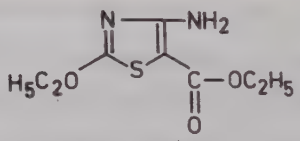


Abb. III IR-Spektrum (in KBr) von 4-Amino-2-methyl-5-thiazolcarbonitril (11a)

Anstelle von Chloracetonitril lassen sich auch andere Alkylierungsmittel mit einer aktiven Methylengruppe einsetzen z.B. Chloressigsäureäthylester oder Chloracetophenon. Auch hier konnten mit Hilfe von Triäthylamin die Aminothiazole 12 erhalten werden wie die Beispiele 12a und 12b zeigen.



12a

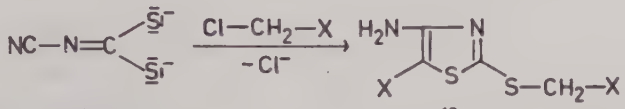


12b

Ähnlich wie bei den Aminothiazolcarbonitrilen 11 beweist auch hier das Vorliegen einer primären Aminogruppe und einer Carbonylgruppe die vorgeschlagene Struktur.

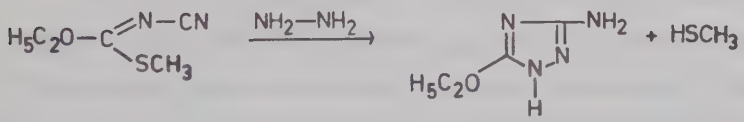
Während der Anfertigung dieser Arbeit erschien eine Publikation von Gewald, Blauschmidt und Mayer[9], die durch S-Alky-

lierung der Cyandithioimidocarbonate 1 mit Halogenessigsäurederivaten oder Chlormethylketonen zu verwandten 4-Aminothiazolen 13 kamen.



1 13

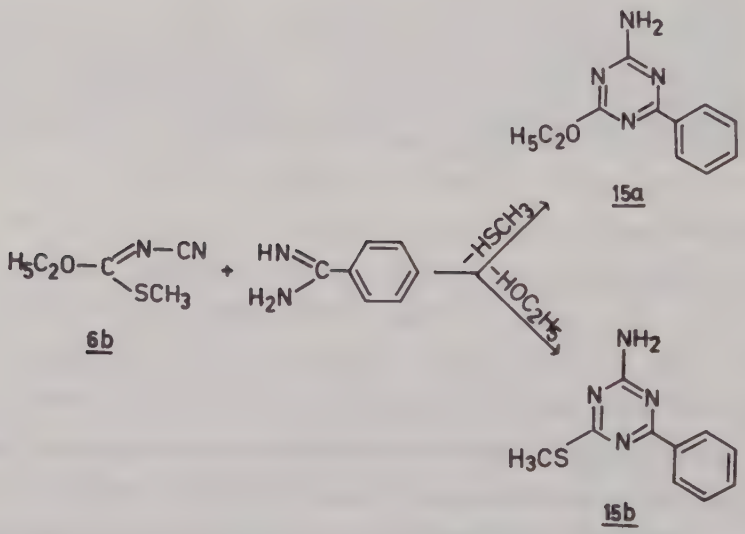
Auch die N-Cyanthiolimidomethylester 6 eignen sich gut als Ausgangsmaterial für heterocyclische Synthesen, da die Alkylmercaptogruppe bei Angriff eines Nucleophils relativ leicht als Anion austreten kann. Da analoge Reaktionen prinzipiell auch mit den N-Cyanimidoestern 8 selbst durchführbar sind, haben wir uns auf zwei einfache Beispiele beschränkt. Wird der N-Cyan-O-äthyl-thiolimidokohlensäuremethylester (6b) mit einer äquimolaren Menge Hydrazin in Methanol stehengelassen, so erfolgt bereits bei Raumtemperatur Cyclisierung zum 5-Amino-3-äthoxy-1,2,4-triazol (14), erwartungsgemäß wird dabei die Methylmercaptogruppe eliminiert.



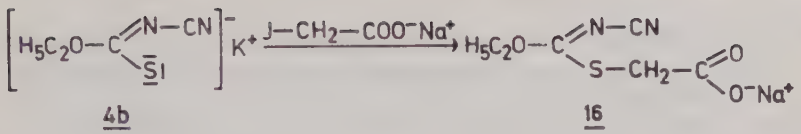
6b 14

Auch die Kondensation von 6b mit Benzamidin verläuft bereits bei Raumtemperatur in hoher Ausbeute zum s-Triazin. Wie das NMR-Spektrum ergibt, wird hierbei überraschenderweise sowohl die Äthoxy- wie auch die Methylmercaptogruppe elimi-

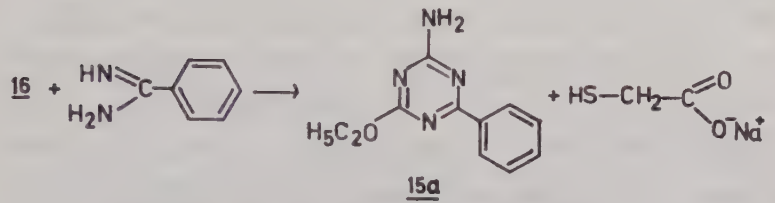
niert unter Bildung eines Gemisches aus 2-Amino-6-methylmercapto-4-phenyl-s-triazin (15b) und 2-Amino-6-äthoxy-4-phenyl-s-triazin (15a).



Die Reaktion läßt sich jedoch eindeutig lenken, indem man das Salz 4b mit dem Natriumsalz der α-Jodessigsäure zu 16 umsetzt und so die nucleofugen Eigenschaften der Alkylmercaptogruppe erhöht. Kondensation von 16 mit Benzamidin liefert in eindeutiger Reaktion 2-Amino-6-äthoxy-4-phenyl-s-triazin (15a).



4b 16



16 15a

Wie schon oben erwähnt wurde, haben Huffman und Schaefer[11] aus N-Cyanimidoalkylestern durch Umsetzung mit Amidinen 2-Amino-s-triazine, mit Amidoximen 2-Amino-s-triazin-1-oxide, mit Hydroxylamin 5-Amino-1,2,4-oxadiazole und mit Hydrazin 3-Amino-1,2,4-triazole erhalten.

4. Kondensation von Benzylidenaminoacetonitril mit Dithio- und Thionestern

Ausgangspunkt für die im 2. Teil diskutierten Umsetzungen bildeten Versuche zur Thioacylierung von substituierten Acetonitrilen der allgemeinen Struktur 17. Der Substituent X sollte einmal die Acidität der CH_2-Gruppe im Vergleich zum Acetonitril erhöhen und zum anderen so beschaffen sein, daß

$$X-CH_2-CN$$

17

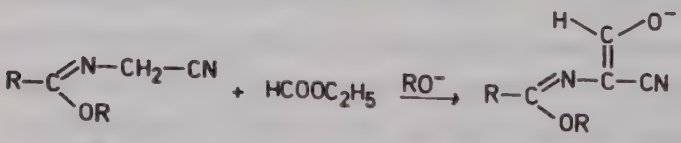
er sich leicht in eine Aminogruppe umwandeln ließe. Beide Forderungen werden vom Nitroacetonitril[17] erfüllt und wir

17) W.Steinkopf, J.prakt.Chem. 81, 97 (1910)

haben daher zunächst versucht, dies entsprechend dem Cyanamid zu thioacylieren.

Die diesbezüglichen Experimente verliefen jedoch negativ, da das primär gebildete Alkalisalz des Nitroacetonitrils offenbar so wenig nucleophil ist, daß es die Thiocarbonylgruppe in Dithio- oder Thionestern nicht mehr anzugreifen vermag. Diese Überlegungen werden von der Aciditätskonstanten bestätigt, die mit pKs = 4,86 angegeben wird[18].

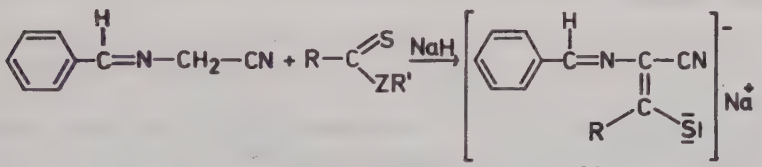
Den gleichen Zweck wie eine Nitrogruppe könnte möglicherweise auch die Benzylidenaminogruppe (X = C_6H_5-CH=N-) als Substituent im Acetonitril erfüllen, da sie einerseits elektronenanziehende Eigenschaften aufweist und andererseits durch saure Hydrolyse zur Aminogruppe umgewandelt werden kann. Das hierfür benötigte Benzylidenaminoacetonitril ist erstmals von Davis und Levy[19] aus Benzaldehyd und Aminoacetonitril in Chloroform dargestellt worden. Cornforth und Mitarbeiter[20] konnten an verwandten Abkömmlingen des Aminoacetonitrils z.B. an N-Cyanomethylimidoestern 18 zeigen, daß die Acidität der hier vorliegenden CH_2-Gruppe für eine Esterkondensation mit Ameisensäureäthylester ausreicht.



18

18) W.Ried u. E.Köhler, Liebigs Ann.Chem. 598, 145-58 (1956)
19) A.C.Davis u. A.L.Levy, J.Chem.Soc. 3479 (1951)
20) J.W.Cornforth, E.Fawaz, L.J.Goldworthy u. R.Robinson, J.Chem.Soc. 1549 (1949)

Versuche zur Thioacylierung von Benzylidenaminoacetonitril (19) in absol. Methanol mit Kaliummethylat führten nur in geringer Ausbeute zu stark verunreinigten Kondensationsprodukten. Wurde das Natriumsalz des Benzylidenaminoacetonitrils jedoch in Tetrahydrofuran mit Hilfe einer Natriumhydridsuspension gebildet und anschließend eine äquimolare Menge Dithioester zugetropft, so konnten auf diesem Wege die Natriumsalze der in 3-Stellung substituierten 2-Benzylidenamino-3-mercapto-acrylnitrile 20 in befriedigender Ausbeute und Reinheit erhalten werden.

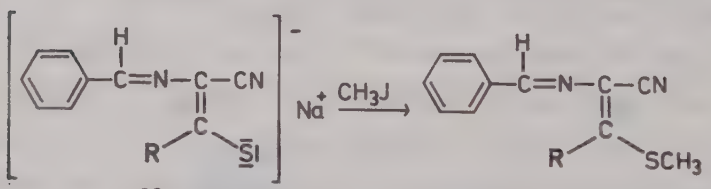


19 20

a: R=CH_3
b: R=OC_2H_5
c: R=C_6H_5
d: R=$CH_2C_6H_5$

Abweichend von der im 1. Teil beschriebenen Thioacylierung des Cyanamids erhält man hier mit Dithio- und Thionestern jeweils das gleiche Endprodukt 20. Dies konnte durch Umsetzung von 19 mit dem Diäthylthionkohlensäureester und dem Äthylthionphenylessigsäureester gezeigt werden; hierbei isolierten wir 20b bzw. 20d als Endprodukte in praktisch gleicher Ausbeute wie mit den entsprechenden Dithioestern.

Zu ihrer analytischen Charakterisierung wurden die Salze 20a-d mit Methyljodid in die entsprechend substituierten 2-Benzylidenamino-3-methylmercapto-acrylnitrile 21 übergeführt. Dabei erhielten wir relativ schlechte Ausbeuten (ca. 20 %) bei der Methylierung von 20b. Vermutlich ist dies auf starke Verunreinigungen in dem Ausgangssalz 20b zurückzuführen, das auch bei der Herstellung einige Schwierigkeiten bereitete. Beim Abziehen des Lösungsmittels war nämlich sehr starke Schaumentwicklung zu beobachten und es ließ sich nur ein rötlich verfärbtes Endprodukt isolieren, das auch durch Auswaschen mit absolutem Äther nicht reiner erhalten werden konnte.



20 21

a: R = CH_3
b: R = OC_2H_5
c: R = C_6H_5
d: R = $CH_2C_6H_5$

Die Struktur der Methylmercapto-Verbindungen 21 geht aus den Elementaranalysen und spektroskopischen Daten hervor. Im IR-Spektrum findet man eine charakteristische, nach längeren Wellen verschobene Nitrilbande zwischen 4,55 - 4,60 µ (2197 - 2173 cm^{-1}). Die zu erwartenden Banden für die CN- und die CC-Doppelbindung fallen in den Bereich der aromati-

schen Ringschwingungen und sind nicht mit Sicherheit zuzuordnen. Sie dürften sich von diesen jedoch durch eine stärkere Extinktion unterscheiden. Wir vermuten daher, daß die zwischen 6,20 und 6,30 μ (1612 und 1587 cm^{-1}) liegende Bande von der C=N-Valenzschwingung herrührt und die zwischen 6,35 und 6,50 μ (1574 und 1538 cm^{-1}) anzutreffende Bande der C=C-Valenzschwingung zuzuschreiben ist. Treten zwei Banden gleicher Intensität in diesem Bereich auf (vgl. Abb.IV und V), ist eine Entscheidung auf empirischem Wege nicht möglich.

Für Verbindungen der Struktur 21 sind vom theoretischen Standpunkt aus cis-trans-Isomere zu erwarten. Im Falle 21a haben wir uns der Mühe unterzogen, das anfallende Isomerengemisch durch fraktionierte Kristallisation aufzutrennen. Das bei der ursprünglichen Methylierung anfallende Produkt zeigte einen unscharfen Schmelzpunkt bei 76° C, während die reinen Isomere bei 84° C und 152° C schmolzen. Sie zeigen erwartungsgemäß unterschiedliche IR-Spektren, die in einigen Bereichen zum Teil erheblich voneinander abweichen (vgl. Abb.IV und V).

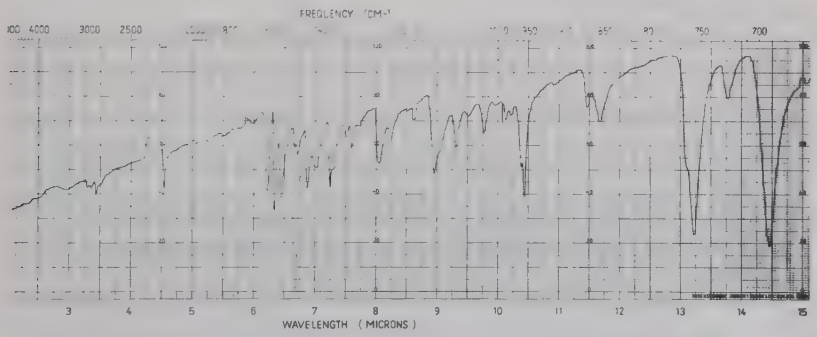


Abb. IV IR-Spektrum (in KBr) von 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (21a) Schmp. 84° C E-Isomer

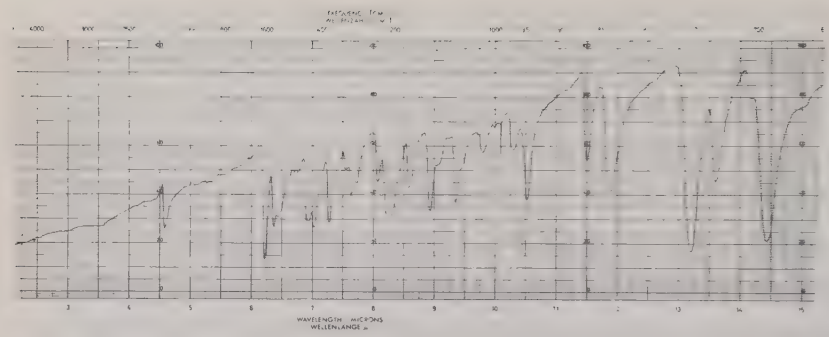


Abb. V IR-Spektrum (in KBr) von 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril 21a , Schmp. 152° C, Z-Isomer

Ferner bestätigen die zugehörigen NMR-Spektren, daß auf dem genannten Wege beide Isomere rein erhalten werden konnten (vgl.Abb. VI und VII).

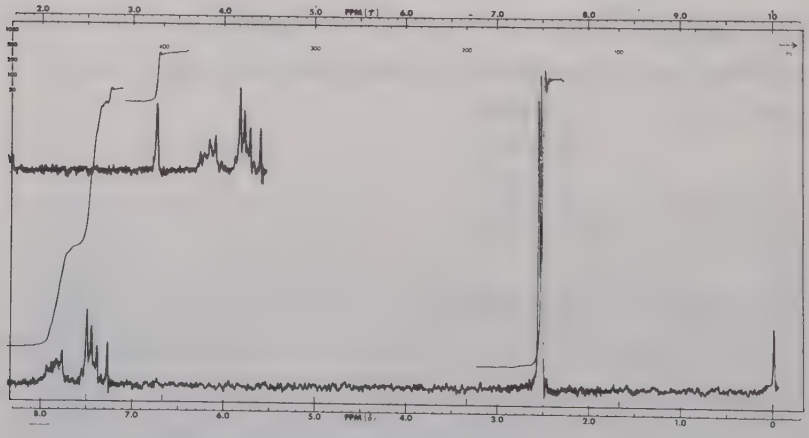


Abb. VI NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) von 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (21a) Schmp. 84° C, E-Isomer

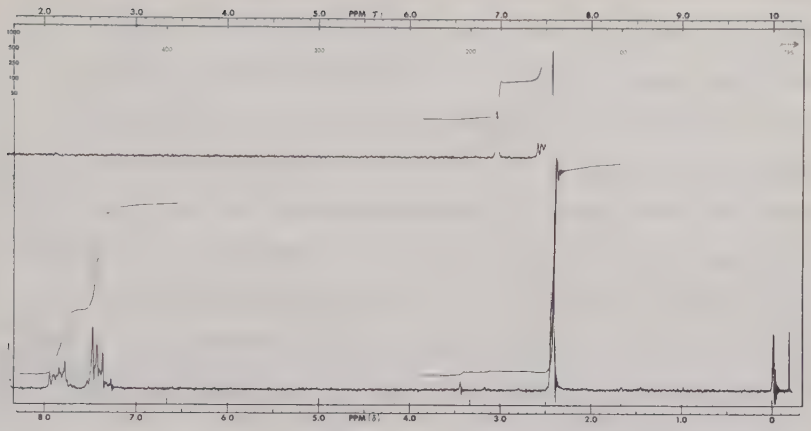


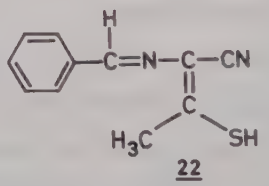
Abb. VII NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) von 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (21a), Schmp. 152° C, Z-Isomer

Beide Isomere[21] zeigen identische Resonanzsignale für die Aromatenprotonen und das Methinproton an der CN-Doppelbindung. Letzteres ist dem Signal bei 8,39 ppm zuzuordnen, während die Aromatenprotonen in Form von zwei getrennten Multipletts im Verhältnis 2:3 erscheinen. Dieses Bild ist leicht verständlich, da als Folge des Anisotropieeffektes der CN-Doppelbindung die beiden orthoständigen Phenylprotonen schlechter abgeschirmt werden und bei niederem Feld zur Resonanz kommen. Beim höherschmelzenden Isomer fallen die Protonen der $C-CH_3$ und $S-CH_3$ Gruppe zufälligerweise zu einem Singulett bei 2,43 ppm zusammen. Das niederschmelzende Isomer zeigt dagegen für jede der beiden

21) Zur Benennung von cis-trans-Isomeren vgl. J.E.Blackwood, C.L.Gladys, K.L.Loening, A.E.Petrarca u. J.E.Rush, J.Amer.chem.Soc. 90, 510 (1968)

Gruppen jeweils ein Singulett bei 2,52 ppm und 2,54 ppm. Damit ist die CH_3-Signalgruppe des niederschmelzenden Isomers um 0,1 ppm gegenüber der höherschmelzenden Substanz nach tieferem Feld verschoben. Aufgrund dieses geringen Unterschiedes im NMR-Spektrum beider Isomere läßt sich schwerlich eine sichere Strukturzuordnung treffen. Man sollte allerdings erwarten, daß der Anisotropieeffekt der Azomethingruppe sich stärker auf die cis-ständige Methylgruppe auswirkt als auf die trans-ständige, und daß demzufolge die niederschmelzende Verbindung die Methyl- und Azomethingruppe cis-ständig tragen sollte.

Diese Zuordnung wird auch von chemischen Experimenten gestützt, die im folgenden diskutiert werden sollen. Säuert man eine wäßrige Lösung von 20a mit verdünnter Essigsäure an, so wird 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-mercapto-acrylnitril (22) in Freiheit gesetzt, das durch einmaliges Umkristallisieren aus Äthanol analysenrein erhalten werden kann.



22

Das NMR-Spektrum (vgl.Abb.VIII) beweist das Vorliegen eines einzigen Isomers auf Grund von nur einer C-Methylgruppe bei 2,51 ppm und eines SH-Protons bei 4,1 ppm. Letzteres erscheint im IR-Spektrum bei 3,85 μ (2597 cm^{-1}).

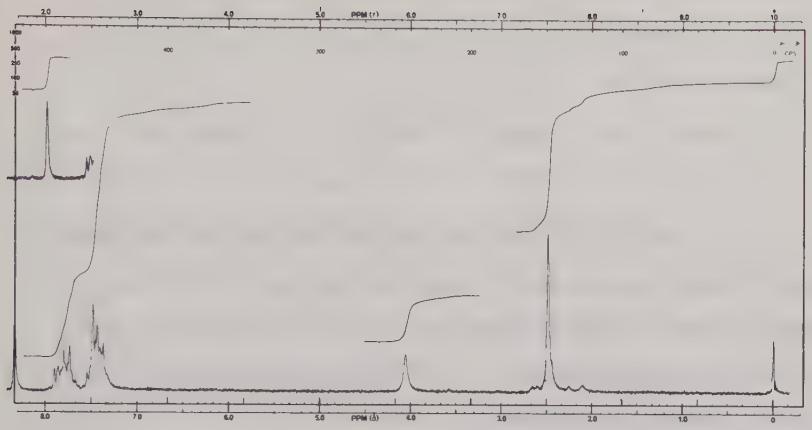
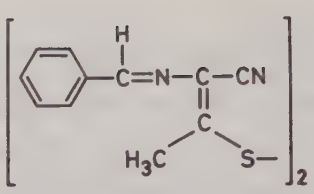


Abb. VIII NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) von 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-mercapto-acrylnitril (22)

Die Lage dieser Methylgruppe stimmt praktisch mit derjenigen des nieder schmelzenden E-Isomers 21aE überein und deutet auf gleiche Stereochemie hin. Dies bestätigt die Methylierung von 22 mit Diazomethan[22], die ausschließlich 21aE liefert. Selbst im Rohprodukt konnte durch das NMR-Spektrum das höher schmelzende Isomer 21aZ nicht nachgewiesen werden. 22 läßt sich mit Wasserstoffsuperoxid zu einem sterisch einheitlichen Disulfid oxydieren, dem auf Grund von Elementaranalyse, Molekulargewicht und spektroskopischen Daten die Struktur 23 zukommen müßte.

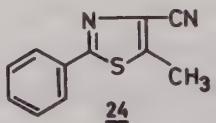
---

22) Organikum, Deutscher Verlag d. Wissenschaften Berlin 1964 S.505



23

Wird 22 in wenig Äthanol suspendiert und einen Tag unter gelegentlichem Umschwenken stehengelassen, so erhält man 5-Methyl-2-phenyl-4-thiazolcarbonitril (24). Letzteres entsteht auch in geringer Menge (10 % d.Th.) bei der Oxydation von 22 mit Wasserstoffsuperoxid.



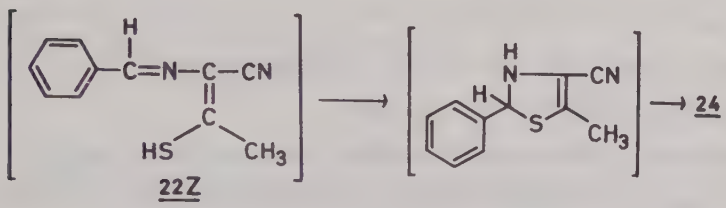
24

Die Struktur von 24 wurde durch NMR- und UV-Messungen bestätigt. Das NMR-Spektrum zeigt neben den beiden Multipletts bei 7,9 ppm und 7,5 ppm ein Singulett bei 2,67 ppm für die Methylgruppe. Für die UV-Messungen wurde als Vergleichssubstanz 4-Methyl-2-phenyl-thiazol[23] hergestellt. Beide Thiazole geben ein nahezu deckungsgleiches UV-Spektrum. Das Maxima liegt für 24 bei 291 nm ($\log \varepsilon = 4{,}2368$) und für die Vergleichsubstanz bei 296 nm ($\log \varepsilon = 4{,}1275$). Vergleichbare UV-Absorptionen für verwandte Thiazole wurden kürzlich von Arnaud, Gelus, Molet und Bonnier[24] angegeben.

---

23) K.Hubacher, Liebigs Ann.Chem. 259, 236 (1890)
24) R.Arnaud, M.Gelus, J.C.Molet u. J.M.Bonnier Bull.Soc. Chim.Fr. 2857-61 (1966) (9)

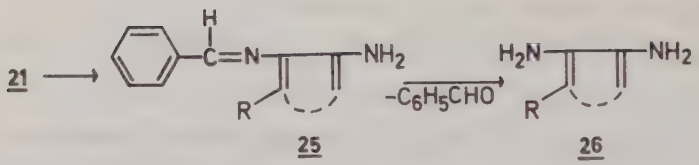
Die zuvor geschilderten experimentellen Beobachtungen sprechen unserer Meinung nach sehr stark für eine E-Konfiguration von 22. Das zugehörige Z-Isomer ist vermutlich instabil. Es entsteht offenbar in äthanolischer Lösung aus dem E-Isomer und cyclisiert sehr schnell zum Thiazolin, das dann seinerseits zum Thiazol 24 oxydiert wird.



22Z

5. Versuche zur Darstellung von Heterocyclen aus 2-Benzylidenamino-3-alkylmercapto-acrylnitril (21 und 27) mit Hydrazin und Amidinen

Wie eingangs angedeutet wurde, hatten wir die 2-Benzylidenamino-3-mercapto-acrylnitrile (21) als potentielle Ausgangsmaterialien für heterocyclische Synthesen dargestellt. Insbesondere hofften wir 21 zu Aminoheterocyclen der allgemeinen Struktur 25 zu kondensieren und sie anschließend durch hydrolytische Abspaltung der Benzylidengruppe in die entsprechenden o-Diaminoverbindungen 26 überzuführen.



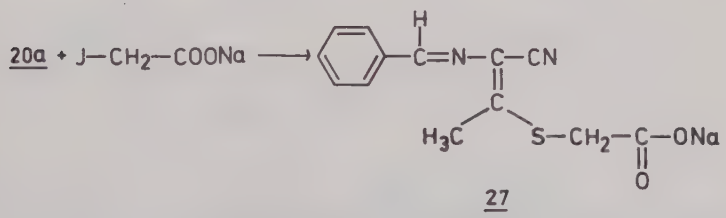
26 würde sich für die Ankondensation eines zusätzlichen Imidazol- oder Pyridazinringes besonders eignen. Wir erwarteten daher auf diesem Wege, Purine oder Pteridine erhalten zu können, wenn durch den ersten Ringschluß (21 ⟶ 25) ein Pyrimidinring aufgebaut worden wäre.

Unerwarteterweise schlugen alle Versuche einer Kondensation von 21 mit nucleophilen Stickstoffbasen fehl. So ließ sich trotz mehrstündigem Erhitzen von 21a mit Benzamidin in Methanol nur das Ausgangsmaterial 21a zurückgewinnen. Ähnliche Mißerfolge brachte die Reaktion von 21a mit Hydrazin in demselben Lösungsmittel. Obwohl sich Pyrazole sonst aus ß-Ketonitrilen außerordentlich leicht bilden, war mit der verwandten Verbindung 21a kein Pyrazolringschluß zu erreichen. Ein Erhitzen des Natriumsalzes 20 mit Phenylhydrazinhydrochlorid in wäßriger Lösung führte infolge schneller Hydrolyse der Benzylidenaminogruppe lediglich zur Isolierung von Benzaldehydphenylhydrazon.

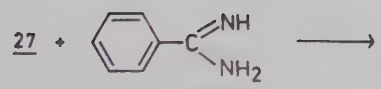
Aus diesem Grunde wurde versucht, den Methylmercapto-Substituenten durch eine stärker nucleofuge Gruppe zu ersetzen. Die Kondensation von 20a mit p-Toluolsulfochlorid lieferte jedoch kein definiertes Produkt. In der gleichen Absicht wurde 20a mit dem Natriumsalz der Jodessigsäure

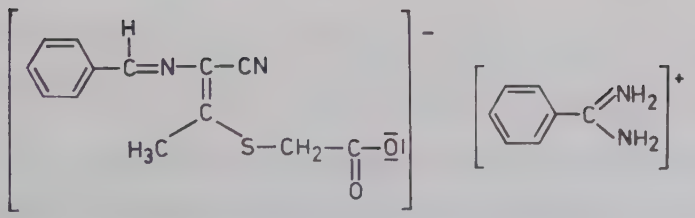
zu 27 alkyliert. Läßt man das Natriumsalz von 27 mit Hydrazin zwei Tage in wäßriger Lösung stehen, so isoliert man lediglich Benzaldazin; offenbar ist hier die Hydrolyse der Benzylidenaminogruppe schneller als der nucleophile Angriff des Hydrazins an der Methylmercapto-acrylnitril-gruppierung.

Ebenso findet kein Ringschluß zum Pyrimidin statt, wenn man eine wäßrige Lösung des Natriumsalzes 27 mit Benzamidin stehen läßt. Nach kurzer Zeit beginnt lediglich die kristalline Abscheidung des Salzes 28.



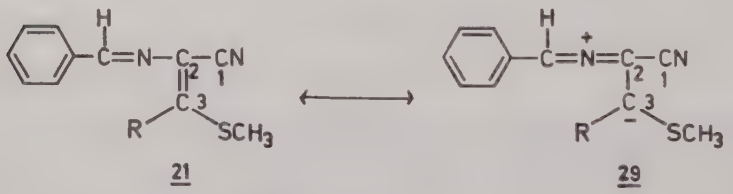
27





28

Aus den geschilderten Versuchen geht eindeutig hervor, daß die Elektronendichte am C-Atom 3 in der Acrylnitrilgruppierung von 21 zu hoch ist und den nucleophilen Angriff einer Stickstoffbase verhindert. Vermutlich ist hierfür die Benzylidenaminogruppierung verantwortlich, die offenbar noch als schwacher Elektronendonator im Sinne der Grenzformel 29 wirken kann und dem C-Atom 3 eine negative Partialladung verleiht.



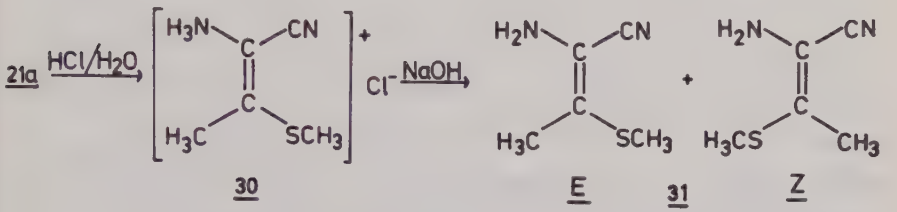
21 29

6. Versuche zur Darstellung von Pyrazolen aus 2-Amino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (30) und Abkömmlingen

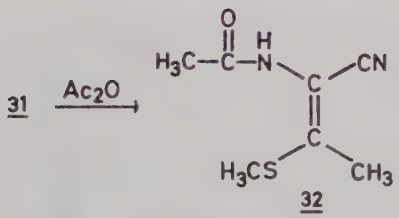
Weiterhin haben wir versucht, die geplanten Ringschlüsse nach Hydrolyse der Benzylidengruppierung in 21a zu realisieren, wobei wir jetzt lediglich das stark nucleophile Hydrazin einsetzten.

Löst man 21a in Äther der mit Wasser durchgeschüttelt wurde und leitet bei Raumtemperatur Chlorwasserstoff ein, so isoliert man das Hydrochlorid des 2-Amino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitrils (30) in hoher Ausbeute. Dies läßt sich mit Natronlauge in die freie Base 31 überführen.

Letztere kann durch Erhitzen mit Acetanhydrid zu 2-Acetylamino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (32) umgesetzt werden.



30 E 31 Z



32

Sowohl 30, 31 und 32 wurden mit Hydrazin erhitzt; in den ersten beiden Fällen trat infolge Instabilität der freien Base unter den Reaktionsbedingungen Zersetzung ein. 32 konnte hingegen nach 5-stündigem Erhitzen mit Hydrazin in Methanol unverändert zurückgewonnen werden. Dies ist umso erstaunlicher, als die Basizität der acetylierten Aminogruppe in 2-Stellung nur noch äußerst gering sein dürfte.

Ähnlich dem Ausgangsprodukt 21a ist auch das isolierte Hydrochlorid 30 ein Gemisch der möglichen geometrischen Isomere. Dies geht besonders deutlich aus dem NMR-Spektrum

hervor, das für die C-Methyl- und S-Methylgruppe jeweils zwei Signale liefert. Ebenso fiel die freie Base zunächst als Gemisch der Isomere 31E und 31Z an (vgl.Abb.IX). Durch Destillation lagert sie sich jedoch vollständig in ein einheitliches Produkt um, wie eine Überprüfung des Destillats mit Hilfe der NMR-Spektroskopie zeigt. Offenbar ist das Isomer 31Z mit den Resonanzsignalen bei 2,17 ppm für $C-CH_3$ und 2,30 ppm für $S-CH_3$ thermodynamisch weitaus begünstigt. Es entsteht unmittelbar durch Hydrolyse von 21aZ und muß daher ebenfalls Z-Konfiguration besitzen.

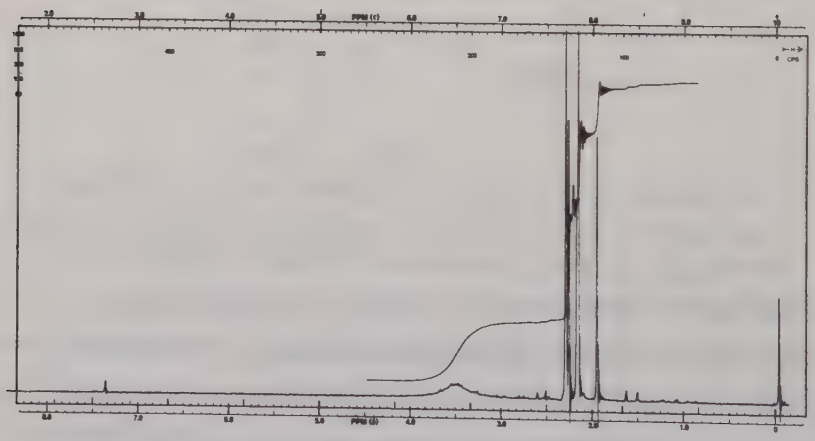


Abb. IX NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) von 2-Amino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (31)

Eine Zuordnung der Methylsinguletts zur S-Methyl- oder C-Methylgruppe gelang uns durch Darstellung von 21a (d_3) mit Deuteromethyljodid und anschließender Abspaltung des

Benzylidenrestes. Die so erhaltene freie Base 31 (d_3) zeigt im NMR-Spektrum zwei Singuletts bei 2,17 ppm und 1,96 ppm, die den C-Methylgruppen der beiden Isomere zugeordnet werden können. Durch Destillation verschwindet das Singulett bei 1,96 ppm. Das NMR-Spektrum der destillierten aber nicht deuterierten freien Base zeigt neben dem Singulett bei 2,17 ppm ein weiteres bei 2,30 ppm, das daher von der S-Methylgruppe hervorgerufen werden muß.

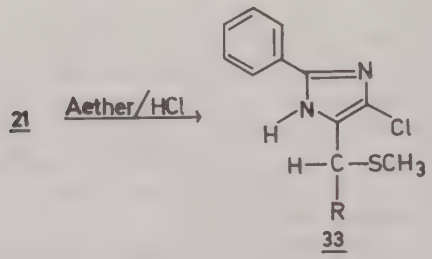
Entsprechend kann für das zweite Isomer das Singulett bei 2,27 ppm der S-Methylgruppe und das Singulett bei 1,96 ppm der C-Methylgruppe zugeordnet werden.

Laut NMR-spektroskopischer Aussage liegt 32 sterisch einheitlich vor. Da es durch Erhitzen des Isomeregemisches von 31 mit Acetanhydrid entsteht, sollte es dieselbe Konfiguration besitzen wie das thermodynamisch stabilere Isomer 31Z.

7. Bildung von Imidazolen durch Einwirkung von Chlorwasserstoff auf 21

Wurde 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methylmercaptoacrylnitril (21a) in trockenem Äther gelöst und Chlorwasserstoff eingeleitet, so beobachtete man keine Hydrolyse der Benzylidenaminogruppe wie bei der Darstellung von 30, sondern es erfolgte in hoher Ausbeute Ringschluß zum Imidazol der Struktur 33. In analoger Weise reagierten auch die Verbindungen 21c und 21d. Vergleichbare Cyclisierungen von

Dinitrilen mit Halogenwasserstoff unter Bildung von Imidazolen wurden von Johnson und Nasutavicus[25] beschrieben.



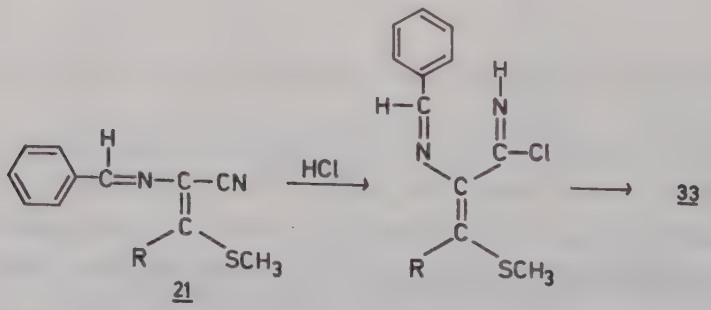
33

a: R=CH_3

b: R=C_6H_5

c: R=$CH_2C_6H_5$

Der Reaktionsablauf ist leicht verständlich; im ersten Reaktionsschritt dürfte sich Chlorwasserstoff an die Nitrilgruppe zu einem Imidchlorid anlagern, dieses mit der Schiffschen Base ein N,N'-Acetal bilden, das dann seinerseits durch Protonenwanderung zum Chlorimidazol 33 aromatisiert.



Die Struktur von 33 wird durch Elementaranalyse und spektroskopische Daten bestätigt. Wenig Information ist

25) F.Johnson u. W.A.Nasutavicus, J.org.Chemistry 29, 153 (1964)

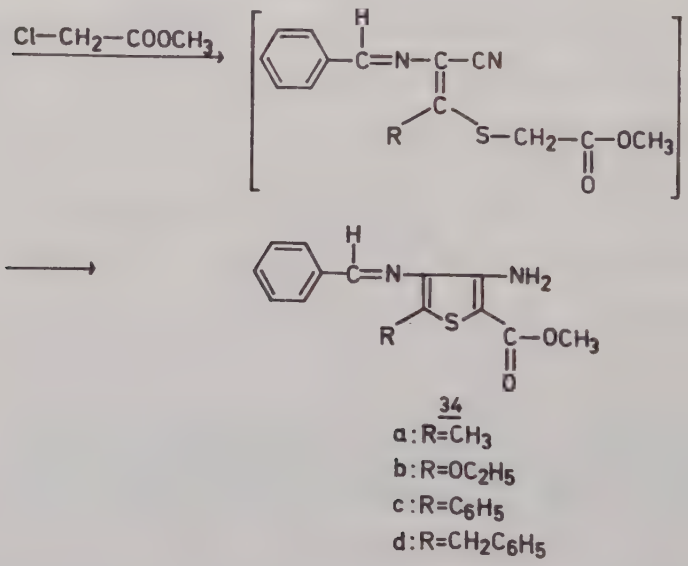
erwartungsgemäß den IR-Spektren zu entnehmen, die außer den Aromatenschwingungen im Gebiet der C-H- und N-H-Valenzschwingung eine sehr breite Bande um 3,5 μ (2842 cm^{-1}) zeigen, die vermutlich durch Wasserstoffbrücken des Imidazolringes im Kristallgitter verursacht wird.

Eine eindeutige Aussage erlauben hingegen die NMR-Spektren. So erscheinen die Protonen des Phenylringes in 33a als zwei Multipletts im Verhältnis 2:3 um 7,8 ppm und um 7,5 ppm. Das Methinproton der Seitenkette des Imidazolringes findet man als Quadruplett bei 4,13 ppm, die C-Methylgruppe als Dublett bei 1,57 ppm und die S-Methylgruppe als Singulett bei 2,0 ppm.

8. Darstellung von Thiophenen aus den Natriumsalzen 20 (Abschnitt 4) mit Chloressigester und Chloracetonitril

Während die zuvor geschilderten Versuche, aus den Methylmercaptoverbindungen 21 durch Kondensation mit Hydrazinen oder Amidinen zu Aminopyrazolen oder Aminopyrimidinen zu kommen, fehlschlugen, konnten wir die Salze der in 3-Stellung substituierten 2-Benzylidenamino-3-mercapto-acrylnitrile 20 mit geeigneten Alkylierungsmitteln in Thiophene überführen. Erhitzte man z.B. 20a mit Chloressigsäuremethylester in Methanol kurze Zeit unter Rückfluß, so bildet sich das Aminothiophen 34a. Ein geringer Zusatz von Triäthylamin verbesserte die Ausbeute des ringgeschlossenen Produktes. In ähnlicher Weise wurden die Aminothiophene 34b-d erhalten.

Hier hatte der Zusatz der Aminhilfsbase keinen Einfluß auf die Menge des isolierten Endproduktes. Dieses kristallisierte im Falle von 34c und 34d bereits nach Mischen der Reaktionspartner ohne Wärmezufuhr aus.



34

a: R=CH_3

b: R=OC_2H_5

c: R=C_6H_5

d: R=$CH_2C_6H_5$

Der erfolgte Ringschluß wird IR-spektroskopisch durch das Vorliegen einer primären Aminogruppe bestätigt, deren NH_2-Valenzschwingung um 2,95 μ und 3,05 μ (3389 cm^{-1} und 3278 cm^{-1}) liegt. Außerdem zeigt das IR-Spektrum die Carbonylgruppe des Esters bei 6,0 μ (1666 cm^{-1}). Banden für die C=N-Valenzschwingung und NH_2-Deformationsschwingung fallen in den Bereich der Aromatenvibration und sind nicht mit Sicherheit zuzuordnen. Auch die NMR-Daten beweisen den Ringschluß. Wie das abgebildete Spektrum (Abb. X) zeigt,

liegt das Methinproton bei 8,46 ppm, die zwei Aromaten-multipletts bei 7,5 ppm und 7,9 ppm, die NH_2-Gruppe bei 5,6 ppm, die O-Methyl bei 3,82 ppm und die C-Methyl bei 2,37 ppm.

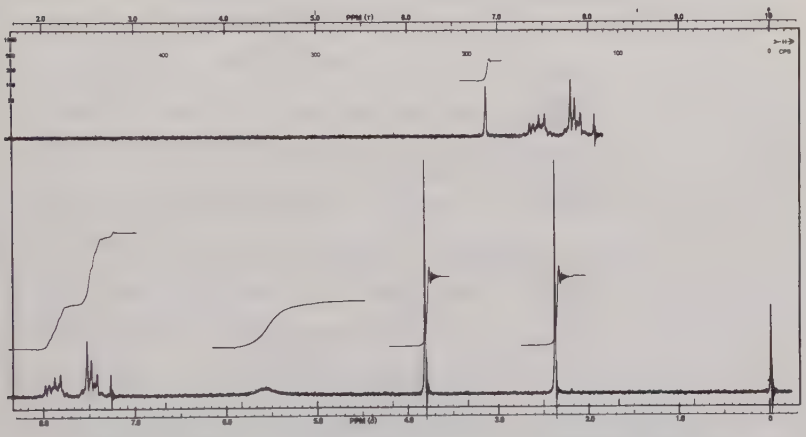
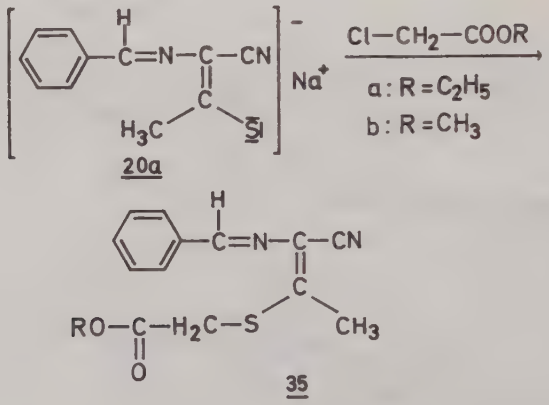


Abb. X NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) von 4-Amino-3-benzyliden-amino-2-methyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (34a)

Überraschenderweise führt die analoge Alkylierung von 20a mit dem Chloressigsäureäthylester in Äthanol zu einem zähflüssigen Produktengemisch, das trotz Erhitzens mit Triäthylamin nicht zu einem eindeutig charakterisierbaren Aminothiophen cyclisierte. Führte man hingegen dieselbe Reaktion in Methanol als Lösungsmittel aus, so wurde Umesterung beobachtet, die 34a ergab.

Auch in Wasser als Lösungsmittel ließ sich das Natriumsalz 20a mit Chloressigsäureäthylester alkylieren; hier

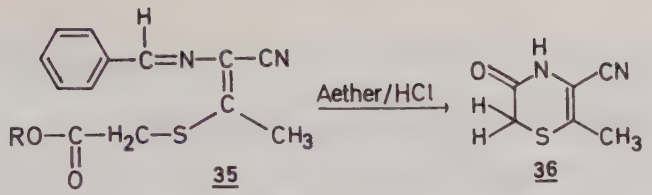
blieb die Reaktion jedoch auf dem offenkettigen Zwischenprodukt 35a stehen. Auf entsprechender Weise wurde mit Chloressigsäuremethylester 35b erhalten.



Die vorgeschlagene offenkettige Struktur von 35 wird IR-spektroskopisch durch das Vorhandensein einer konjugierten Nitrilgruppe bei 4,55 μ (2198 cm^{-1}) und einer nicht konjugierten Estergruppe bei 5,80 μ (1724 cm^{-1}) bestätigt. Auch das NMR-Spektrum steht hiermit im Einklang und zeigt u.a. für 35a die Resonanzsignale der O-C_2H_5-Gruppe als Quadruplett bei 4,25 ppm und als Triplett bei 1,28 ppm, während die Methylengruppe als Singulett bei 3,69 ppm und die C-CH_3-Gruppe als Singulett bei 2,57 ppm erscheint.

Wider Erwarten ist es uns nicht gelungen, die reinen offenkettigen Alkylierungsprodukte 35a u. b unter Zusatz basischer Katalysatoren wie Triäthylamin zu cyclisieren.

Die Hydrolyse der Benzylidengruppe in feuchtem Äther mit Chlorwasserstoff führte in guter Ausbeute zu 2H-6-Methyl-5-cyan-1,4-thiazinon(3) (36).



35

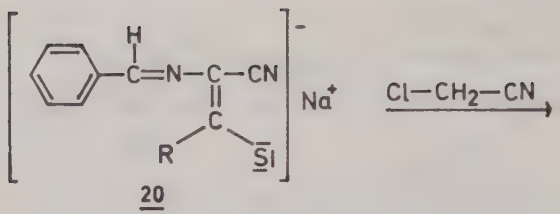
a: R = C_2H_5
b: R = CH_3

36

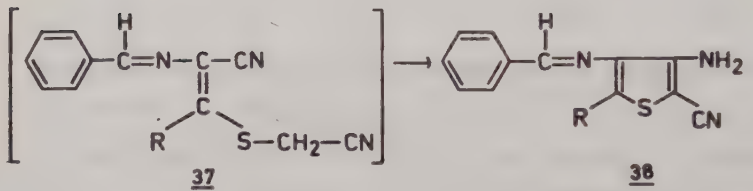
Das in Pyridin aufgenommene NMR-Spektrum von 36 zeigt die CH_3-Gruppe als Singulett bei 2,09 ppm und die Methylengruppe als Singulett bei 3,52 ppm. Im IR-Spektrum von 36 erscheint eine konjugierte Nitrilgruppe bei 4,51 μ (2217 cm^{-1}). Die Lactamgruppierung ist stark durch Wasserstoffbrücken assoziiert und gibt eine relativ breite Bande im Bereich der NH- und CH-Valenzschwingungen sowie im Bereich der C=O- und C=C-Valenzschwingungen um 6 μ (1666 cm^{-1}).

Diese Reaktionen lassen sich erklären, wenn man für 35a u. b die im Formelbild angegebene Z-Struktur annimmt.

Ähnlich wie mit Chloressigester lassen sich die Natriumsalze 20 auch mit Chloracetonitril in methanolischer Lösung zu Aminothiophenen umsetzen. Dabei wurden die nachstehenden Verbindungen 38a-c gewonnen.



20



37 38

a: R = CH_3
b: R = C_6H_5
c: R = $CH_2C_6H_5$

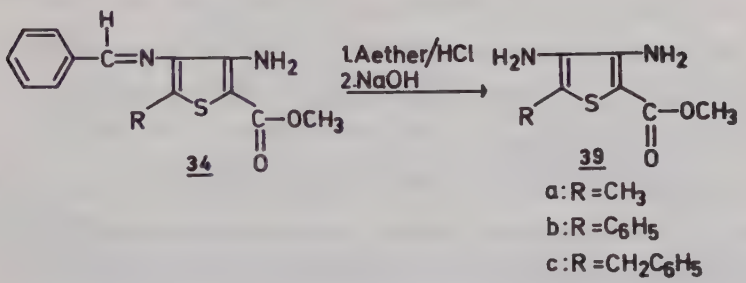
Das Vorliegen einer primären Aminogruppe [z.B. für 38b ν-NH_2 = 2,93 μ und 3,01 μ (3412 und 3322 cm^{-1}) sowie δ-NH_2 = 6,15 μ (1626 cm^{-1})] und einer konjugierten Nitrilgruppe [bei 4,58 μ (2450 cm^{-1}) für 38b] bestätigen den erfolgten Ringschluß. Die C=N-Valenzschwingung ist nur als Schulter der NH_2-Deformationsschwingung angedeutet.

Im NMR-Spektrum von 38b erscheint das Methinproton bei 8,25 ppm, zwei Aromatenmultipletts im Verhältnis 1:4 um 7,7 und 7,4 ppm, sowie ein breites NH_2-Signal bei 4,7 ppm.

Führt man die Alkylierung mit Chloracetonitril in Wasser durch, so erfolgt auch hier Ringschluß zum Aminothiophen 38 wie am Beispiel von 35b gezeigt werden konnte. Im Gegensatz zu unseren Erfahrungen mit Chloressigester bleibt die Reaktion nicht auf dem offenkettigen Zwischenprodukt 37 stehen.

9. Darstellung von 3,4-Diaminothiophenen aus 34 und 38

Wie in der einleitenden Diskussion erwähnt wurde, hatten wir den Benzylidenrest als Schutzgruppe der Aminofunktion gedacht, die nach Kondensation des Benzylidenaminoacetonitrils zu heterocyclischen Ringsystemen hydrolytisch abgespalten werden sollte. Bereits im Falle von 30 konnte gezeigt werden, daß eine solche Hydrolyse in feuchtem Äther unter Einleiten von Chlorwasserstoff nahezu quantitativ verläuft. Auf demselben Wege wurden daher auch die Monaminothiophene 34 in die 3,4-Diaminothiophene 39 und 40 übergeführt.



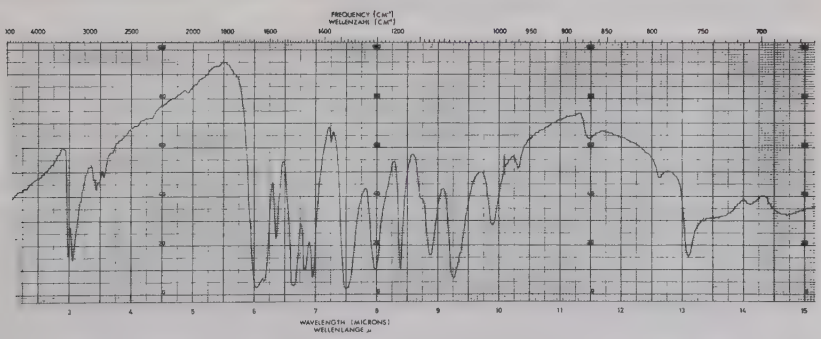
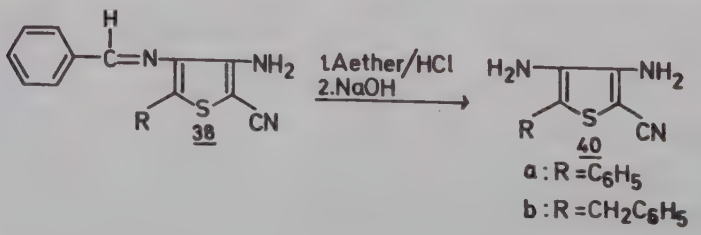


Abb. XI IR-Spektrum (in KBr) von 3,4-Diamino-2-methyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (39a)

Aus dem IR-Spektrum von 39a (vgl. Abb. XI) ist das Vorliegen von mindestens einer Aminogruppe mit ihren Valenzschwingungen bei 2,97 μ und 3,05 μ (3367 cm^{-1} und 3278 cm^{-1}) sowie ihrer Deformationsschwingung bei 6,17 μ (1620 cm^{-1}) zu entnehmen. Letztere fällt mit der C=O-Valenzschwingung bei 6,05 μ (1652 cm^{-1}) zu einer verbreiterten Doppelbande zusammen. Daß bei den angewandten Hydrolysebedingungen der Ester nicht gespalten wurde, geht ferner aus der asymmetrischen C-O-C-Valenzschwingung bei 7,98 μ (1253 cm^{-1}) hervor, während die entsprechende symmetrische Schwingung mit weniger Sicherheit der Bande bei 9,25 μ (1081 cm^{-1}) zugeordnet werden kann. Die Bande bei 6,36 μ (1572 cm^{-1}) kann entweder von der ersten Aromatenschwingung des Thiophens oder der Deformationsschwingung der zweiten NH_2-Gruppe zugeschrieben werden. Diese Frage läßt sich ohne Deuterierungsversuch nicht entscheiden.

In ähnlicher Weise wie bei den Aminothiophencarbonestern 34 läßt sich auch in den Aminothiophencarbonitrilen 38 die Benzylidengruppe hydrolytisch abspalten. Dies wurde an den Beispielen 40a und 40b gezeigt.



Die erhaltenen Diaminothiophen-carbonitrile 40 zeigen im IR-Spektrum Banden für primäre Aminogruppen [ν-NH_2 bei 3,00 μ und 3,07 μ (3333 cm^{-1} und 3257 cm^{-1}), δ-NH_2 bei 6,14 μ (1628 cm^{-1})] und konjugiertes Nitril [bei 4,58 μ (2183 cm^{-1})].

10. Zusammenfassung

Der erste Teil der Arbeit behandelt die Kondensation von Cyanamid als NH-acide Verbindung mit Dithio- und Thionestern in Gegenwart von Kaliummethylat. Die bei der Reaktion mit Dithioestern erhaltenen Kaliumsalze 4 wurden mit Methyljodid in die entsprechenden N-Cyanthiolimidomethylester 6 übergeführt.

Aus 4 stellten wir außerdem mit Chloracetonitril, Chloressigsäureäthylester und Chloracetophenon die Thiazole 11 12a 12b her. Der N-Cyan-O-äthyl-thiolimidokohlensäuremethylester 6b wurde mit Hydrazin zum 1,2,4-Triazol 14 und mit Benzamidin zum s-Triazin 15a umgesetzt. Die Reaktion von Cyanamid mit Thionestern lieferte die N,N'-Dicyanamidine 9. Letztere wurden spektroskopisch charakterisiert, jedoch nicht chemisch weiter umgesetzt.

Im zweiten Teil der Arbeit wird über Kondensationen von Benzylidenaminoacetonitril 19 als CH-acide Substanz

mit Dithio- und Thionestern in Gegenwart von Natriumhydrid berichtet, die in beiden Fällen zu denselben Natriumsalzen der in 3-Stellung substituierten 2-Benzylidenamino-3-mercapto-acrylnitrile 20 führte. 20 wurde mit Methyljodid in die entsprechend substituierten 2-Benzylidenamino-3-methylmercapto-acrylnitrile 21 übergeführt. Die hierbei gebildeten Isomeregemische wurden im Falle von 21a in die Z- und E-Form aufgetrennt. Die Strukturzuordnung erfolgte auf Grund von Kernresonanzspektren, Deuterierungsversuchen und chemischen Reaktionen mit dem aus 20a gewonnenen Mercaptan 22. Am Beispiel von 21a konnte gezeigt werden , daß die Hydrolyse der Benzylidengruppe zu dem Enamin 31 führt, dessen Z-Konfiguration thermodynamisch am stabilsten ist.

Aus den Methylverbindungen 21 konnten mit Chlorwasserstoff Chlorimidazole 33 erhalten werden; aus den Natriumsalzen 20 entstanden mit Chloressigsäureester und Chloracetonitril die Thiophene 34 und 38, die sich durch Hydrolyse der Benzylidengruppe in die 3,4-Diaminothiophene 39 und 40 überführen ließen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen

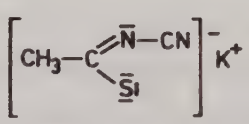
Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit dem Linström-block bestimmt, sie sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit den Geräten 237 und 221 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen, die NMR-Spektren mit den Geräten A-60 A und T-60 der Varian Associates (TMS als innerer Standard). Die C-, H- und N-Analysen wurden nach der Halbmikromethode von Pregl durchgeführt. Die Analysenwerte, bei denen keine Einwaagen angegeben werden, sind nach dem Ultramikrosystem von Hewlett und Packard ermittelt worden.

Die als Ausgangssubstanzen benötigten Dithio- und Thionester[26) 27) 28)] stellten wir aus den entsprechenden Nitrilen über die Thioimido- bzw. Imidoester her. Thionameisensäureäthylester[29)] wurde über den Orthoameisensäureäthylester erhalten. Xanthogensäuremethylester[30)] gewannen wir durch Methylierung von käuflichem Kaliumxanthogenat.

---

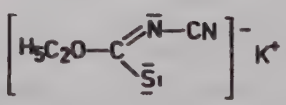
26) C.S.Marvel, P.De.Radzitzky u. J.J.Brader, J.Amer.chem.Soc. 77, 5997 (1955)
27) E.Schmidt, Chem.Ber. 47, 2545 (1914)
28) R.Mayer, S.Scheithauer u. D.Kunz, Chem.Ber. 99, 1406 (1966)
29) R.Mayer u. H.Berthold, Z.Chem. 3, 310 (1963)
30) E.Emmet Reid, Org.Chemistry of Bivalent Sulfur Vol. IV S.161, Chemical Publishing Co., New York 1962

Kaliumsalz der N-Cyanthiolimidoessigsäure (4a)



Zu einer Lösung von 0,01 Mol (0,43 g) Cyanamid in 30 ml absol. Methanol gibt man 0,01 Mol Kaliummethylat (aus 0,39 g Kalium in 20 ml absol. Methanol). Unter Rühren und Eiskühlung tropft man 0,01 Mol (1,2 g) Dithioessigsäureester zu. Nach 2 Std. wird die Eiskühlung entfernt und noch 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird soweit abgezogen, bis man eine zähflüssige Masse erhält. Hierzu gibt man trockenen Äther und schüttelt kräftig durch bis sich eine kristalline Substanz bildet. Der Äther wird abgegossen und die Substanz auf einer Glasfritte mit trockenem Äther nachgewaschen und trockengesaugt. Man erhält eine hellgelbe feinkristalline Substanz. Ausbeute 1,2 g (87 % d.Th.). Charakteristische IR-Banden: 4,6 µ (ν-C≡N); 7,05 µ (ν-C=N); 8,38 µ, 10,45 µ, 13,97 µ.

Kaliumsalz der N-Cyan-O-äthyl-thiolimidokohlensäure (4b)

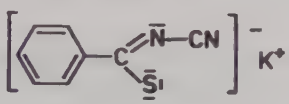


Zu einer Lösung von 0,01 Mol (0,43 g) Cyanamid in 30 ml absol. Methanol gibt man 0,01 Mol Kaliummethylat (aus 0,39 g

Kalium in 20 ml absol. Methanol). Unter Rühren werden bei Raumtemperatur 0,01 Mol (1,36 g) Xanthogensäuremethylester zugetropft. Der Ansatz bleibt über Nacht stehen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand wird mit trockenem Äther gewaschen und auf einer Glasfritte trockengesaugt. Man erhält schwach gelbe Kristalle.

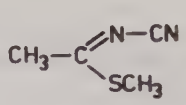
Ausbeute 1,35 g (87 % d.Th.).
Charakteristische IR-Banden: 4,57 μ (ν-C≡N); 6,98 μ (ν-C=N); 8,30 μ, 9,15 μ, 9,75 μ.

Kaliumsalz der N-Cyanthiolimidobenzoesäure (4c)



Zu einer Lösung von 0,01 Mol (0,43 g) Cyanamid in 20 ml absol. Methanol gibt man 0,01 Mol Kaliummethylat (aus 0,39 g Kalium in 20 ml absol. Methanol). Unter Rühren wird 0,01 Mol (1,82 g) Dithiobenzoesäureäthylester zugegeben und anschließend der Ansatz auf 60° C 2 Std. erhitzt. Nach einer weiteren Std. Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel soweit abgezogen bis eine zähflüssige Masse zurückbleibt. Auf diesen Rückstand wird Petroläther gegeben und kräftig durchgeschüttelt. Ist der Petroläther sehr stark gefärbt, muß er erneuert werden. Allmählich bilden sich gelbliche Kristalle. Diese werden nach völligem Durchkristallisieren auf einer Glasfritte abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Man erhält gelbliche Kristalle. Ausbeute 1,42 g (71 % d.Th.). Charakteristische IR-Banden: 4,63 μ (ν-C≡N); 7,0 μ (ν-C=N).

N-Cyanthiolimidoessigsäuremethylester (6a)



0,1 Mol (13,8 g) Kaliumsalz der N-Cyanthiolimidoessigsäure (4a) wird in 80 ml Methanol gelöst und mit 0,12 Mol (17 g) Methyljodid versetzt. Nach 3 Std. wird das Lösungsmittel abgezogen. Zum Rückstand gibt man Wasser und schüttelt mit Äther aus. Die Ätherphase wird über Siccon getrocknet und die nach Abdestillieren des Äthers erhaltene Flüssigkeit am Wasserstrahlvakuum destilliert. Man erhält eine wasserklare Flüssigkeit von eigentümlichen Geruch.

Ausbeute 5,7 g (50 % d.Th.) Sdp. 103-104° C 11 Torr .

Analyse:*

6,043 mg Substanz: 9,162 mg CO_2 und 2,899 mg H_2O

3,521 mg Substanz: 0,739 ml N_2 bei 26° C und 745 Torr

11,82 mg Substanz: 10,45 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_4H_6N_2S$ (114,10)

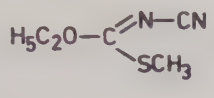
Ber.:	C 42,10	H 5,30	N 24,55	S 28,05
Gef.:	C 41,37	H 5,37	N 23,49	S 28,34

Charakteristische IR-Banden: 4,58 µ (ν-C≡N); 6,45 µ (ν-C=N); 8,35 µ, 8,55 µ, 10,75 µ, 13,15 µ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 2,54 ppm Singulett ($\underline{CH_3}S$-); 2,45 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$-C=).

* Substanz war laut NMR-Spektrum verunreinigt und konnte durch Destillation nicht analysenrein erhalten werden.

N-Cyan-O-äthyl-thiolimidokohlensäuremethylester (6b)



Zu einer Lösung von 0,05 Mol (8,4 g) Kaliumsalz der N-Cyan-O-äthyl-thiolimidokohlensäure (4b) in 50 ml Methanol werden 0,06 Mol (8,51 g) Methyljodid gegeben. Nach 2-stünd. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird 1/2 Std. am Rückfluß erhitzt. Man zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab, versetzt mit etwas Wasser und schüttelt mit Äther aus. Der Äther wird über Siccon getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers kristallisieren helle Nadeln aus, die aus Äther umkristallisiert werden. Schmp. 32° C. Ausbeute 3,6 g (50 % d.Th.).

Analyse:

4,367 mg Substanz: 6,708 mg CO_2 und 2,130 mg H_2O

2,775 mg Substanz: 0,491 ml N_2 bei 30,5° C und 733 Torr

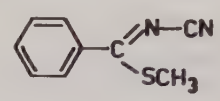
8,46 mg Substanz: 5,90 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_5H_8N_2OS$ (144,13)

Ber.:	C 41,66	H 5,59	N 19,44	S 22,25
Gef.:	C 41,92	H 5,46	N 19,19	S 22,36

Charakteristische IR-Banden: 4,51 µ (ν-C≡N); 6,42 µ (ν-C=N); 7,80 µ, 7,96 µ, 8,80 µ, 9,33 µ, 9,92 µ.

N-Cyanthiolimidobenzoesäuremethylester (6c)



Zu einer Lösung von 0,01 Mol (2,00 g) Kaliumsalz der N-Cyanthiolimidobenzoesäure (4c) in 30 ml Aceton werden 0,012 Mol (1,7 g) Methyljodid gegeben. Nach 2 Std. wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit etwas Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird über Siccon getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Petroläther übergossen und in ein Kältebad gestellt. Man erhält helle Kristalle, die aus Äther/Petroläther umkristallisiert werden. Schmp. 42,5° C. Ausbeute 0,79 g (45 % d.Th.).

Analyse:

4,485 mg Substanz: 10,110 mg CO_2 und 1,822 mg H_2O

3,131 mg Substanz: 0,439 ml N_2 bei 27,7° C und 740 Torr

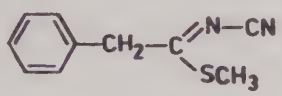
8,56 mg Substanz: 4,95 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_9H_8N_2S$ (176,17)

Ber.:	C 61,32	H 4,58	N 15,90	S 18,16
Gef.:	C 61,51	H 4,55	N 15,50	S 18,54

Charakteristische IR-Banden: 4,56 µ (ν-C≡N); 6,48 µ (ν-C=N); 8,15µ, 10,15 µ, 13,03 µ, 14,37 µ.

N-Cyanthiolimidophenylessigsäuremethylester (6d)



Zu einer Lösung von 0,03 Mol (1,29 g) Cyanamid in 30 ml absol. Äthanol gibt man 0,03 Mol Kaliumäthylat (aus 1,17 g Kalium in 30 ml absol. Äthanol). Hierzu werden unter Rühren 0,03 Mol (5,88 g) Dithiophenylessigsäureäthylester getropft. Der Ansatz wird 2 Std. auf 70° C erhitzt und bleibt über Nacht stehen. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der halbfeste, hygroskopische Rückstand in 50 ml Aceton gelöst und mit 0,035 Mol Methyljodid alkyliert. Nach 2 Std. wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit etwas Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wird über Siccon getrocknet und nach Abziehen des Lösungsmittels wird die zurückbleibende Flüssigkeit im Vakuum destilliert. Man erhält ein farbloses Öl. Sdp. 130° C, 0,3 Torr, Ausbeute 3,00 g (52 % d.Th.).

Analyse:

2,897 mg Substanz: 6,662 mg CO_2 und 1,371 mg H_2O

2,834 mg Substanz: 0,383 ml N_2 bei 30,7° C und 732,5 Torr

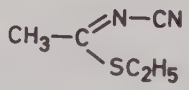
10,78 mg Substanz: 5,78 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{10}H_{10}N_2S$ (190,20)

Ber.:	C 63,15	H 5,30	N 14,73	S 16,82
Gef.:	C 62,75	H 5,30	N 14,64	S 17,13

Charakteristische IR-Banden: 4,55 μ (ν-C≡N); 6,46 μ (ν-C=N); 7,57 μ, 8,98 μ, 13,63 μ, 14,33 μ.
NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 7,25 ppm Singulett (Ø-CH_2-); 3,97 ppm Singulett (Ø-$\underline{CH_2}$-); 2,21 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$S-).

N-Cyanthiolimidoessigsäureäthylester (6e)



0,1 Mol (13,8 g) Kaliumsalz der N-Cyanthiolimidoessigsäure (4a) wird in 80 ml Aceton gegeben und mit 0,12 Mol (18,7 g) Äthyljodid versetzt. Nach 3 Std. wird das ausgefallene Kaliumjodid abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Zum Rückstand gibt man Wasser und schüttelt mit Äther aus. Die Ätherphase wird über Siccon getrocknet und die nach Abdestillieren des Äthers erhaltene Flüssigkeit am Wasserstrahlvakuum destilliert. Man erhält eine schwach rötliche Flüssigkeit. Ausbeute 8 g (62 % d.Th.) Sdp. 114° C , 14 Torr.

Analyse:

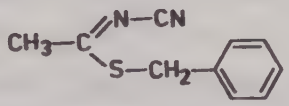
3,992 mg Substanz: 6,920 mg CO_2 und 2,370 mg H_2O
3,450 mg Substanz: 0,672 ml N_2 bei 29° C und 727 Torr
$C_5H_8N_2S$ (128,13)

Ber.:	C 46,87	H 6,29	N 21,87	S 24,97
Gef.:	C 47,32	H 6,65	N 21,66	S 24,84

Charakteristische IR-Banden: 4,55 µ (ν -C≡N); 6,45 µ (ν -C=N); 8,55 µ, 10,70 µ, 13,25 µ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 3,1 ppm Quadruplett ($-\underline{CH_2}-CH_3$); 2,50 ppm Singulett ($\underline{CH_3}-C=$); 1,30 ppm Triplett ($-CH_2-\underline{CH_3}$).

N-Cyanthiolimidoessigsäurebenzylester (6f)



0,01 Mol (1,38 g) Kaliumsalz der N-Cyanthiolimidoessigsäure (4a) wird in absol. Methanol gelöst und 0,01 Mol (1,26 g) Benzylchlorid zugetropft. Nach 3 Std. wird das Lösungsmittel abgezogen, der erhaltene ölige Rückstand kristallisiert nach Zugabe von Wasser durch. Nach Umkristallisieren aus Äther/Petroläther erhält man 0,95 g (50 % d.Th.) weiße Nadeln vom Schmp. 55° C.

Analyse:

3,757 mg Substanz: 8,682 mg CO_2 und 1,781 mg H_2O

4,676 mg Substanz: 0,618 ml N_2 bei 26,5° C und 722 Torr

12,58 mg Substanz: 6,75 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

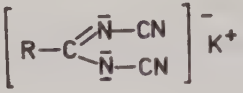
$C_{10}H_{10}N_2S$ (190,20)

Ber.:	C 63,15	H 5,30	N 14,73	S 16,82
Gef.:	C 63,06	H 5,31	N 14,31	S 17,20

Charakteristische IR-Banden: 4,6 µ (ν -C≡N); 6,47 µ (ν -C=N); 8,57 µ, 9,36 µ, 12,93 µ, 13,20 µ, 13,92 µ.

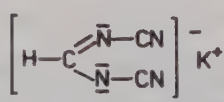
NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 7,29 ppm Singulett ($\underline{\text{Ø}}-CH_2-$); 4,22 ppm Singulett ($\text{Ø}-\underline{CH_2}-S-$); 2,49 ppm Singulett ($\underline{CH_3}-C=$).

Darstellung der Kaliumsalze der N,N'-Dicyanamidine 9 a-e



Weg a: Zu einer Lösung von 0,02 Mol (0,84 g) Cyanamid in 40 ml absol. Methanol gibt man 0,02 Mol Kaliummethylat (aus 0,75 g Kalium in 25 ml absol. Methanol). Unter Rühren wird bei Raumtemperatur 0,01 Mol Thionester zugetropft. Nach 24-stünd. Stehenlassen für a b c, nach 3-stünd. Stehenlassen für d e wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit trockenem Äther gewaschen und durch Lösen in warmem trockenem Aceton von Kaliumhydrogensulfid befreit. Anschließend wird das Aceton abgezogen und der Rückstand aus n-Butanol umkristallisiert.

Kaliumsalz des N,N'-Dicyanformamidins (9a)



Aus 0,01 Mol (0,90 g) Thionameisensäureäthylester und 0,02 Mol (0,84 g) Cyanamid wurden auf Weg a 0,90 g (68 % d.Th.) vom Kaliumsalz des N,N'-Dicyanformamidins (9a) erhalten.
Schmp. 206° C.

Analyse:

3,451 mg Substanz: 3,385 mg CO_2 und 0,270 mg H_2O

2,280 mg Substanz: 0,882 ml N_2 bei 29,1° C und 738 Torr

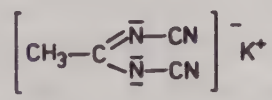
C_3HN_4K (132,17)

Ber.: C 27,26 H 0,76 N 42,39

Gef.: C 26,77 H 0,88 N 42,44

Charakteristische IR-Banden: 4,63 µ (ν -C≡N); 6,55 µ, 7,18 µ, 7,45 µ, 9,22 µ.

Kaliumsalz des N,N'-Dicyanacetamidins (9b)



Aus 0,01 Mol (1,04 g) Thionessigsäureäthylester und 0,02 Mol (0,84 g) Cyanamid wurden auf Weg a 1,3 g (89 % d.Th.) des Kaliumsalzes des N,N'-Dicyanacetamidins (9b) erhalten.

Schmp. 225° C.

Analyse:

3,604 mg Substanz: 4,351 mg CO_2 und 0,712 mg H_2O

3,298 mg Substanz: 1,164 ml N_2 bei 27° C und 729 Torr

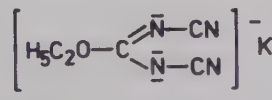
$C_4H_3N_4K$ (146,19)

Ber.: C 32,86 H 2,06 N 38,32

Gef.: C 32,95 H 2,21 N 38,52

Charakteristische IR-Banden: 4,69 µ (ν -C≡N); 6,65 µ, 7,05 µ, 7,30 µ, 8,55 µ, 8,97 µ.

Kaliumsalz des N,N'-Dicyanäthoxyformamidins (9c)



Aus 0,01 Mol (1,34 g) Thionkohlensäurediäthylester und 0,02 Mol (0,84 g) Cyanamid wurden auf Weg a 1,04 g (59 % d.Th.)

vom Kaliumsalz des N,N'-Dicyanäthoxyformamidins (9c) erhalten. Schmp. 252° C.

Analyse:

3,601 mg Substanz: 4,474 mg CO_2 und 0,948 mg H_2O

4,858 mg Substanz: 1,413 ml N_2 bei 27,8° C und 728 Torr

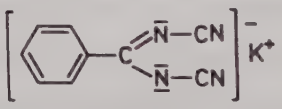
$C_5H_5N_4K$ (176,22)

Ber.: C 34,07 H 2,85 N 31,79

Gef.: C 33,91 H 2,95 N 31,62

Charakteristische IR-Banden: 4,65 µ (ν -C≡N); 6,6 µ (breit), 7,25 µ, 7,45 µ, 8,13 µ, 9,60 µ, 13,70 µ.

Kaliumsalz des N,N'-Dicyanbenzamidins (9d)



Aus 0,01 Mol (1,66 g) Thionbenzoesäureäthylester und 0,02 Mol (0,84 g) Cyanamid wurden auf Weg a 1,98 g (95 % d.Th.) vom Kaliumsalz des N,N'-Dicyanbenzamidins (9d) erhalten. Schmp. 253° C.

Analyse:

4,122 mg Substanz: 7,806 mg CO_2 und 0,866 mg H_2O

2,635 mg Substanz: 0,659 ml N_2 bei 30,2° C und 732 Torr

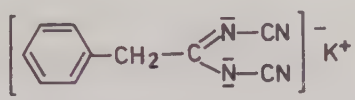
$C_9H_5N_4K$ (208,27)

Ber.: C 51,90 H 2,41 N 26,90

Gef.: C 51,68 H 2,35 N 27,14

Charakteristische IR-Banden: 4,58 µ, 4,68 µ (ν -C≡N); 6,65 µ, 7,05 µ, 11,68 µ, 14,40 µ.

Kaliumsalz des N,N'-Dicyanphenylacetamidins (9e)



Aus 0,01 Mol (1,80 g) Thionphenylessigsäureäthylester und 0,02 Mol (0,84 g) Cyanamid wurden auf Weg a 1,93 g (87 % d.Th.) vom Kaliumsalz des N,N'-Dicyanphenylacetamidins (9e) erhalten. Schmp. 171° C.

Analyse:

5,715 mg Substanz: 11,297 mg CO_2 und 1,687 mg H_2O

3,627 mg Substanz: 0,835 ml N_2 bei 26,3° C und 729,5 Torr

$C_{10}H_7N_4K$ (222,28)

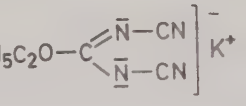
Ber.: C 54,02 H 3,17 N 25,20

Gef.: C 53,94 H 3,30 N 25,20

Charakteristische IR-Banden: 4,69 µ (ν -C≡N); 6,75 µ, 6,93 µ, 7,05 µ, 8,48 µ, 13,98 µ.

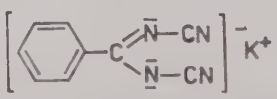
Weg b: 0,01 Mol Alkylverbindung 6 wird in 30 ml absol. Methanol gelöst. Hierzu gibt man 0,01 Mol Kaliumcyanamid in 20 ml absol. Methanol gelöst (aus 0,39 g Kalium in 20 ml absol. Methanol, zum gebildeten Kaliummethylat werden dann 0,01 Mol (0,42 g) Cyanamid gegeben). Es wird 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand mit trockenem Äther gewaschen und aus n-Butanol umkristallisiert.

Kaliumsalz des N,N'-Dicyanäthoxyformamidins (9c)



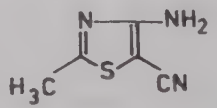
Aus 0,005 Mol (0,72 g) N-Cyan-O-äthyl-thiolimidokohlensäuremethylester (6b) und 0,005 Mol (0,21 g) Cyanamid wurden auf Weg b 0,83 g (94 % d.Th.) vom Kaliumsalz des N,N'-Dicyanäthoxyformamidins (9c) erhalten. Die Identität mit der auf Weg a erhaltenen Substanz wurde durch IR-Spektrum bewiesen.

Kaliumsalz des N,N'-Dicyanbenzamidins (9d)



Aus 0,01 Mol (1,76 g) N-Cyanthiolimidobenzoesäuremethylester (6c) und 0,01 Mol (0,42 g) Cyanamid wurden auf Weg b 1,5 g (72 % d.Th.) vom Kaliumsalz des N,N'-Dicyanbenzamidins (9d) erhalten. Die Identität mit der auf Weg a hergestellten Substanz wurde durch IR-Spektrum bewiesen.

4-Amino-2-methyl-5-thiazolcarbonitril (11a)



0,02 Mol (1,52 g) Chloracetonitril werden unter Rühren zu einer Lösung von 0,02 Mol (2,76 g) Kaliumsalz der N-Cyanthiolimidoessigsäure (4a) in 40 ml absol. Methanol getropft.

Nach 2 Std. werden 0,02 Mol (2,02 g) Triäthylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch bleibt über Nacht stehen. Das Lösungsmittel wird von der teilweise auskristallisierten Substanz abgezogen und der erhaltene Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält bräunliche Nadeln. Ausbeute 1,5 g (54 % d.Th.) Schmp. 165° C .

Analyse:

4,576 mg Substanz: 7,168 mg CO_2 und 1,533 mg H_2O

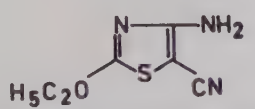
7,470 mg Substanz: 5,45 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_5H_5N_3S$ (139,11)

Ber.:	C 43,17	H 3,62	S 23,00
Gef.:	C 42,75	H 3,75	S 23,39

Charakteristische IR-Banden: 2,95 µ 3,14 µ (ν-NH_2); 4,53 µ (ν-C≡N); 6,05 µ (δ-NH_2); 6,45 µ, 7,08 µ, 8,38 µ, 14,04 µ.

4-Amino-2-äthoxy-5-thiazolcarbonitril (11b)



0,01 Mol (1,68 g) Kaliumsalz der N-Cyan-O-äthyl-thiolimidokohlensäure (4b) wird in 30 ml absol. Methanol gelöst und 0,01 Mol (0,76 g) Chloracetonitril unter Rühren zugegeben. Der Ansatz bleibt 2 Tage bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen

und der Rückstand mit Wasser auf einer Glasfritte gewaschen. Helle Kristalle Schmp. 168° C aus n-Butanol, Ausbeute 0,8 g (47 % d.Th.).

Analyse:

6,394 mg Substanz: 9,869 mg CO_2 und 2,366 mg H_2O

4,294 mg Substanz: 0,988 ml N_2 bei 32,2° C und 732 Torr

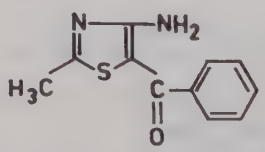
10,66 mg Substanz: 6,43 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_6H_7N_3OS$ (169,14)

Ber.:	C 42,60	H 4,17	N 24,85	S 18,92
Gef.:	C 42,12	H 4,14	N 24,78	S 19,34

Charakteristische IR-Banden: 3,03 µ, 3,16 µ (ν-NH_2); 4,58 µ (ν-C≡N); 6,05 µ (δ-NH_2); 6,45 µ, 6,60 µ, 7,06 µ, 7,90 µ, 9,87 µ, 11,45 µ, 14,25 µ.

4-Amino-2-methyl-5-benzoyl-thiazol (12a)



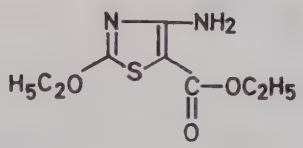
0,01 Mol (1,38 g) Kaliumsalz der N-Cyanthiolimidoessigsäure (4a) wird in 30 ml absol. Methanol gelöst und 0,01 Mol (1,54 g) Chloracetophenon in absol. methanolischer Lösung zugegeben. Nach Stehenlassen über Nacht fügt man 0,01 Mol (1,01 g) Triäthylamin zu und erhitzt 2 Std. am Rückfluß. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen

und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 118° C
Ausbeute: 1,6 g (73 % d.Th.) hellgelbe Kristalle.
Analyse:
4,094 mg Substanz: 9,067 mg CO_2 und 1,688 mg H_2O
5,960 mg Substanz: 0,700 ml N_2 bei 27,3° C und 737,5 Torr
6,83 mg Substanz: 3,12 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung
$C_{11}H_{10}ON_2S$ (218,21)

Ber.:	C 60,51	H 4,62	N 12,84	S 14,66
Gef.:	C 60,44	H 4,61	N 12,96	S 14,64

Charakteristische IR-Banden: 2,98 µ, 3,10 µ, 3,20 µ, (ν-NH_2); 6,23 µ, 6,35 µ, (ν-C=O, δ-NH_2); 6,65 µ, 6,85 µ, 7,05 µ, 7,6 µ (breit), 11,03 µ, 12,56 µ, 14,25 µ (breit).

4-Amino-2-äthoxy-5-äthoxycarbonyl-thiazol (12b)



Zu einer Lösung von 0,01 Mol (1,68 g) Kaliumsalz der N-Cyan-O-äthyl-thiolimidokohlensäure (4b) in 30 ml absol. Methanol werden unter Rühren 0,01 Mol (1,22 g) Chloressigsäureäthylester gegeben, nach 2 Std. 0,01 Mol (1,01 g) Triäthylamin zugefügt und der Ansatz über Nacht stehen gelassen. Das Lösungsmittel wird abgezogen, nach Zugabe von Wasser kristallisiert das Öl allmählich durch. Die

Substanz wird aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, man erhält weiße Nadeln. Schmp. 76° C, Ausbeute 1,1 g (51 % d.Th.).

Analyse:

4,069 mg Substanz: 6,642 mg CO_2 und 1,999 mg H_2O

2,952 mg Substanz: 0,347 ml N_2 bei 25,9° C und 729,5 Torr

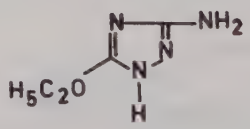
10,69 mg Substanz: 4,97 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_8H_{10}O_3N_2S$ (216,25)

Ber.:	C 44,43	H 5,59	N 12,95	S 14,82
Gef.:	C 44,54	H 5,50	N 12,89	S 14,91

Charakteristische IR-Banden: 2,95 µ, 3,05 µ (ν-NH_2); 6,05 µ (ν-C=O); 6,23 µ (δ NH_2); 6,68 µ, 7,08 µ, 7,63 µ, 7,95 µ, 8,90 µ, 9,17 µ (breit), 9,88 µ, 11,55 µ, 13,05 µ.

5-Amino-3-äthoxy-1,2,4-triazol (14)



0,005 Mol (0,72 g) N-Cyan-O-äthyl-thiolimidokohlensäuremethylester (4b) werden in Methanol gelöst und mit 0,006 Mol (0,3 g) Hydrazinhydrat versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird das Lösungsmittel abgezogen. Schmp. 127° C aus Äthanol, farblose Kristalle, Ausbeute 0,59 g (92 % d.Th.).

Analyse:

4,225 mg Substanz: 5,818 mg CO_2 und 2,399 mg H_2O

3,131 mg Substanz: 1,218 ml N_2 bei 26,9° C und 744 Torr

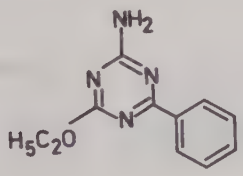
$C_4H_8N_4O$ (128,14)

Ber.: C 37,49 H 6,29 N 43,73

Gef.: C 37,58 H 6,35 N 43,35

Charakteristische IR-Banden: 3,10 µ (γ-NH_2 sehr breit); 6,05 µ (δ-NH_2); 6,45 µ, 7,44 µ, 9,63 µ, 10,96 µ.

4-Amino-2-äthoxy-6-phenyl-triazin (15a)



0,01 Mol (1,68 g) Kaliumsalz der N-Cyan-O-äthyl-thiol-imidokohlensäure (4b) wird in 20 ml Wasser gelöst. Zu der filtrierten Lösung gibt man 0,01 Mol (2,07 g) Natriumsalz der Monojodessigsäure und läßt sie sechs Tage stehen. Danach fügt man zu dem Ansatz 0,01 Mol (1,2 g) Benzamidinbase; nach 3 Std. wird die sich gebildete kristalline Masse abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 155° C, Ausbeute 0,7 g (33 % d.Th.).

Analyse:

4,746 mg Substanz: 10,647 mg CO_2 und 2,354 mg H_2O

3,054 mg Substanz: 0,703 ml N_2 bei 25,8° C und 7,44,5 Torr

$C_{11}H_{12}N_4O$ (216,24)

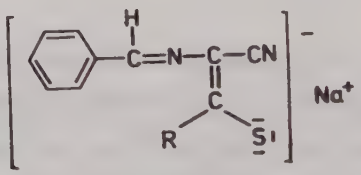
Ber.: C 61,09 H 5,59 N 25,91

Gef.: C 61,22 H 5,55 N 25,76

Charakteristische IR-Banden: 3,06 μ, 3,22 μ (ν-NH_2); 6,03 μ, 6,10 μ, (δ-NH_2); 6,45 μ, 7,15 μ (breit); 7,45 μ, 12,08 μ, 12,73 μ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,4 ppm und 7,5 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 ($\underline{\text{Ø}}$-$\underline{\text{C}}$=); 5,91 ppm Singulett ($\underline{NH_2}$-$\underline{\text{C}}$=); 4,5 ppm Quadruplett (CH_3-$\underline{CH_2}$); 1,41 ppm Triplett ($\underline{CH_3}$-CH_2 -).

Natriumsalze der in 3-Stellung substituierten 2-Benzylidenamino-3-mercapto-acrylnitrile (20)

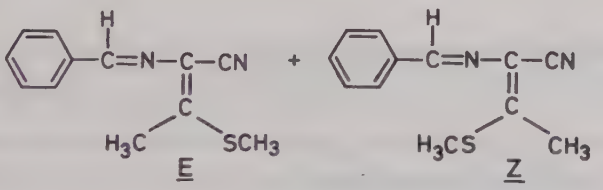


Zu einer Suspension von 0,01 Mol (0,48 g einer 50-proz. Paraffinverreibung) Natriumhydrid in 50 ml absol. Tetrahydrofuran werden bei 0° C 0,01 Mol (1,44g) Benzylidenaminoacetonitril in 20 ml Tetrahydrofuran unter Rühren zugetropft. Nach 1/2 Std. fügt man 0,01 Mol Dithioester in 10 ml Tetrahydrofuran hinzu und rührt weitere 2 Std. bei Eiskühlung sowie 3 Std. bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer fast völlig entfernt, der dickflüssige Rückstand mit trockenem Äther durchgeschüttelt, kurze Zeit stehengelassen, auf einer Glasfritte

abgesaugt und mit etwas trockenem Äther nachgewaschen. Auf diese Weise wurden die nachstehend aufgeführten Salze erhalten.

Nr.	R	Ausb. %
a	CH_3	85
b	OC_2H_5	82
c	C_6H_5	95
d	$C_6H_5CH_2$	90

2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (21a)



E + Z

0,01 Mol (2,23 g) Natriumsalz von 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-mercapto-acrylnitril (20a) wird in 30 ml Methanol gelöst und 0,012 Mol (1,7 g) Methyljodid zugegeben. Nach 2 Std. wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand wird mit Wasser gewaschen. Man erhält ein fast analysenreines Produkt (Gemisch der Isomere E und Z). Hellgelbe Nadeln, die aus Methanol umkristallisiert werden können. Schmp. 76° C, Ausbeute 1,7 g (79 % d.Th.).

Analyse:

5,074 mg Substanz: 12,341 mg CO_2 und 2,517 mg H_2O

4,085 mg Substanz: 0,458 ml N_2 bei 27,9° C und 739,5 Torr

10,65 mg Substanz: 5,02 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{12}H_{12}SN_2$ (216,23)

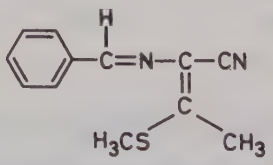
Ber.: C 66,65 H 5,59 N 12,96 S 14,80

Gef.: C 66,37 H 5,55 N 12,38 S 15,12

Charakteristische IR-Banden: 4,55 µ (ν-C≡N); 6,16 µ, 6,20 µ, 6,35 µ, 6,50 µ, 6,90 µ, 7,05 µ, 7,30 µ, 9,35 µ, 10,50 µ, 13,30 µ, 14,50 µ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,39 ppm Singulett (Ø-$\underline{C}$(H)=); 7,8 ppm und 7,4 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 (Ø-$\underline{C}$(H)=); 2,54 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$S-); 2,52 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$-C'=); 2,43 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$S- u. $\underline{CH_3}$-C'=).

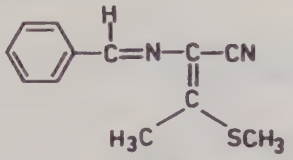
Darstellung des Stereoisomeren 21aZ



Durch mehrfaches Umkristallisieren des Isomerengemisches 21a aus Methanol läßt sich das höher schmelzende Isomer 21aZ isolieren. (Schmp. 152° C)

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,39 ppm Singulett (Ø-$\underline{C}$(H)=); 7,8 ppm und 7,4 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 (Ø-$\underline{C}$(H)=); 2,43 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$S- u. $\underline{CH_3}$-C'=).

Darstellung des Stereoisomeren 21aE

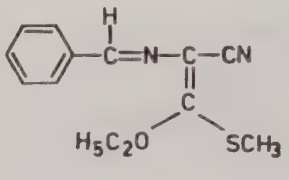


Weg a: Die bei der Darstellung von 21aZ angefallene Mutterlauge wird stufenweise eingeengt und die dabei erhaltenen Kristalle wiederholt aus Äthanol umkristallisiert, unter ständiger Kontrolle des Schmelzpunktes. Auf diese Weise konnte das nieder schmelzende Isomer 21aE erhalten werden. (Schmp. 84° C)

Weg b: 0,005 Mol (1,01 g) 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-mercapto-acrylnitril (22) werden in 100 ml Äther gelöst, mit ätherischer Diazomethanlösung übergossen und dabei mit Eiswasser gekühlt. Nach 2 Std. wird der Äther am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0,85 g (79 % d.Th.). Die Identität mit dem auf Weg a erhaltenen Produkt wurde durch IR- und NMR-Spektren bewiesen.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,39 ppm Singulett ($\emptyset$-$\underset{H}{C}$=); 7,8 ppm und 7,4 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 ($\emptyset$-$\underset{H}{C}$=); 2,54 ppm Singulett (CH_3S-); 2,52 ppm Singulett (CH_3-$\overset{\prime}{C}$=).

2-Benzylidenamino-3-äthoxy-3-methylmercapto-acrylnitril (21b)



0,01 Mol (2,54 g) Natriumsalz von 2-Benzylidenamino-3-äthoxy-3-mercapto-acrylnitril (20b) wird in 50 ml Aceton gelöst und mit einem Überschuß an Methyljodid 0,012 Mol (1,7 g) methyliert. Nach 2 Std. wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Den filtrierten in wenig Äthanol gelösten Rückstand läßt man im Kältebad auskristallisieren. Helle Nadeln, Schmp. 58° C, Ausbeute 0,5 g (20 % d.Th.).

Analyse:

5,062 mg Substanz: 11,806 mg CO_2 und 2,545 mg H_2O

6,211 mg Substanz: 0,622 ml N_2 bei 27,0° C und 729 Torr

13,63 mg Substanz: 5,50 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

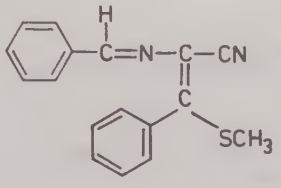
$C_{13}H_{14}N_2OS$ (246,26)

Ber.:	C 63,40	H 5,73	N 11,38	S 13,00
Gef.:	C 63,65	H 5,63	N 10,93	S 12,94

Charakteristische IR-Banden: 4,60 µ (ν-C≡N); 6,22 µ, 6,35 µ, 6,47 µ, 7,94 µ, 13,24 µ, 14,48 µ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,41 ppm Singulett (Ø-C(H)-); 7,8 ppm und 7,4 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 (Ø-C(H)=); 4,41 ppm Quadruplett (CH_3-CH_2-); 2,37 ppm Singulett (CH_3S-); 1,45 ppm Triplett (CH_3-CH_2-).

2-Benzylidenamino-3-methylmercapto-3-phenyl-acrylnitril (21c)



0,01 Mol (2,86 g) Natriumsalz von 2-Benzylidenamino-3-mercapto-3-phenyl-acrylnitril (21c) wird in 50 ml Aceton gelöst. Hierzu werden 0,012 Mol (1,7 g) Methyljodid gegeben. Nach 3 Std. wird das Lösungsmittel abgezogen, zum Rückstand gibt man etwas Wasser und schüttelt mit Äther aus. Der Äther wird über Siccon getrocknet und anschließend abgezogen. Die Substanz wird aus Äthanol umkristallisiert, man erhält hellgelbe Kristalle. Ausbeute 1,8 g (65 % d.Th.), Schmp. 119° C.

Analyse:

4,001 mg Substanz: 10,732 mg CO_2 und 1,837 mg H_2O

3,406 mg Substanz: 0,309 ml N_2 bei 26,9° C und 726,5 Torr

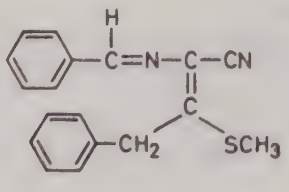
14,590 mg Substanz: 5,30 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{17}H_{14}N_2S$ (278,30)

Ber.:	C 73,36	H 5,07	N 10,07	S 11,50
Gef.:	C 73,20	H 5,14	N 9,87	S 11,65

Charakteristische IR-Banden: 4,58 µ (ν-C≡N); 6,26 µ, 6,38 µ, 10,36 µ, 13,15 µ, 14,45 µ.

2-Benzylidenamino-3-methylmercapto-3-benzyl-acrylnitril (21d)



0,01 Mol (3,00 g) Natriumsalz von 2-Benzylidenamino-3-mercapto-3-benzyl-acrylnitril (20d) wird in 50 ml Aceton gelöst, hierzu werden 0,012 Mol (1,7 g) Methyljodid gegeben. Nach 3 Std. wird das Lösungsmittel abgezogen, zum Rückstand gibt man etwas Wasser und schüttelt mit Äther aus. Der Äther wird über Siccon getrocknet und anschließend abgezogen. Die Substanz wird aus Äthanol umkristallisiert, man erhält helle Nadeln. Ausbeute 1,75 g (59 % d.Th.), Schmp. 86°C.

Analyse:

3,991 mg Substanz: 10,775 mg CO_2 und 1,983 mg H_2O

3,132 mg Substanz: 0,273 ml N_2 bei 27,0° C und 726,5 Torr

14,06 mg Substanz: 4,95 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

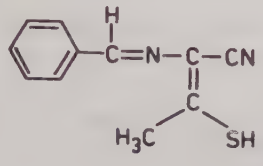
$C_{18}H_{16}N_2S$ (292,32)

Ber.:	C 73,95	H 5,52	N 9,58	S 10,95
Gef.:	C 73,75	H 5,63	N 9,35	S 11,28

Charakteristische IR-Banden: 4,58 μ (ν-C≡N); 6,26 μ, 6,38 μ, 13,15 μ, 13,37 μ, 14,50 μ (breit).

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,46 ppm Singulett (Ø-$\underset{H}{C}$=); 7,9 ppm und 7,4 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 (Ø-$\underset{H}{C}$=); 7,26 ppm Singulett (Ø-CH_2-); 4,41 ppm Singulett (Ø-CH_2-); 2,41 ppm Singulett (CH_3S-).

2-Benzylidenamino-3-methyl-3-mercapto-acrylnitril (22)



0,01 Mol (2,23 g) Natriumsalz von 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-mercapto-acrylnitril (20a) wird in 25 ml Wasser gelöst. Die filtrierte Lösung säuert man mit 50-proz. Essigsäure an und zieht die ausgefallene Substanz nach 5 Minuten auf einer Glasfritte ab, wäscht mit Wasser nach und saugt trocken. Das Rohprodukt wird unter gelindem Erwärmen in Äthanol gelöst. Im Eisbad kristallisiert die Verbindung in gelben Nadeln aus. Die auskristallisierte Substanz darf nicht längere Zeit in der Mutterlauge stehen bleiben, da sonst Zersetzung eintreten kann. Schmp. 72° C, Ausbeute 0,8 g (36 % d.Th.).

Analyse:

4,016 mg Substanz: 9,555 mg CO_2 und 1,760 mg H_2O

3,104 mg Substanz: 0,385 ml N_2 bei 27° C und 722 Torr

$C_{11}H_{10}N_2S$ (202,21)

Ber.: C 65,33 H 4,98 N 13,86

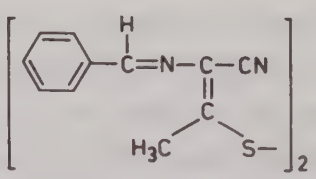
Gef.: C 64,92 H 4,91 N 13,42

Charakteristische IR-Banden(KBr): 3,85 µ (ν-S-H); 4,55 µ (ν-C≡N); 6,20 µ, 6,34 µ, 6,78 µ, 7,25 µ, 10,50 µ, 13,28 µ, 14,60 µ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,40 ppm Singulett (Ø-$\underset{H}{C}$=); 7,8 ppm und 7,5 ppm Multipletts im Verhältnis

2:3 (Ø-C(H)=); 4,1 ppm Singulett (HS-C=); 2,51 ppm Singulett (CH_3-C=).

1,10-Diphenyl-4,7-dimethyl-3,8-dicyano-5,6-dithia-2,9-diaza-1,3,7,9-decatetraen (23)



0,005 Mol (1,01 g) 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-mercapto-acrylnitril (22) werden unter gelindem Erwärmen in 20 ml Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 3 ml H_2O_2 30-proz. Nach 2 Std. wird die auskristallisierte Substanz abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält hellgelbe Kristalle vom Schmp. 139° C. Ausbeute 0,82 g (82 % d.Th.).

Analyse:

4,034 mg Substanz: 9,740 mg CO_2 und 1,570 mg H_2O

5,162 mg Substanz: 6,130 mg $BaSO_4$

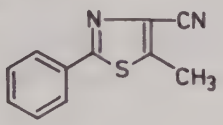
$C_{22}H_{18}N_4S_2$ (402,40)

Ber.:	C 65,66	H 4,51	N 13,92	S 15,90
Gef.:	C 65,90	H 4,36	N 13,87	S 16,31

Charakteristische IR-Banden (KBr): 4,55 µ (ν-C≡N); 6,17 µ, 6,23 µ, 6,34 µ, 6,88 µ, 7,27 µ, 7,34 µ, 7,64 µ, 8,35 µ, 9,15 µ, 10,36 µ, 11,50 µ, 13,17 µ, 14,55 µ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,6 ppm Singulett ($\emptyset$-$\underset{H}{C}$=); 7,8 ppm und 7,5 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 ($\underset{H}{\emptyset}$-C=); 2,63 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$-C=).

5-Methyl-2-phenyl-4-thiazolcarbonitril (24)



Weg a: 0,005 Mol (1,01 g) 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-mercapto-acrylnitril (22) werden in 15 ml Äthanol gegeben und unter Umschwenken 1 Tag bei Raumtemperatur stehengelassen. Es bilden sich hellgelbe Nadeln, die abgesaugt werden. Aus der Mutterlauge, die mit Aktivkohle erhitzt und nach Abfiltrieren eingeengt wird, kann weitere Substanz erhalten werden. Die Verbindung läßt sich aus Äthanol umkristallisieren. Schmp. 121° C, Ausbeute 0,66 g (66 % d.Th.).

Analyse:

4,319 mg Substanz: 10,450 mg CO_2 und 1,620 mg H_2O

$C_{11}H_8N_2S$ (200,19)

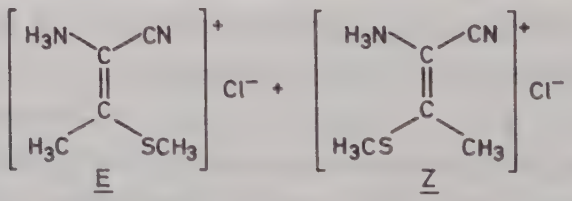
Ber.:	C 65,99	H 4,03	N 13,99	S 15,98
Gef.:	C 66,03	H 4,20	N 13,97	S 15,86

Charakteristische IR-Banden (KBr): 4,50 μ (ν-C≡N); 6,80 μ, 6,94 μ, 8,15 μ, 10,25 μ, 13,08 μ, 13,84 μ, 14,55 μ, 14,95 μ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 7,9 ppm und 7,5 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 ($\underline{\text{Ø}}$-C=); 2,67 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$-C=)

Weg b: Bei der Umsetzung von 0,005 Mol (1,1 g) 2-Benzyliden-3-methyl-3-mercapto-acrylnitril (22) zu 23 kann aus der Mutterlauge des Reaktionsansatzes 0,10 g 5-Methyl-2-phenyl-4-thiazolcarbonitril (24) isoliert werden (10 % d.Th.).

2-Amino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril-hydrochlorid (30)



E Z

0,005 Mol (1,08 g) 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (21a) werden in 150 ml mit Wasser gesättigten Äther gegeben und in die Lösung 1/2 Std. Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 1-stünd. Stehenlassen wird das ausgefallene Salz auf einer Glasfritte abgesaugt und mit trockenem Äther gewaschen. Man erhält 0,73 g (89 % d.Th.) eines fast analysenreinen Produktes, das laut NMR-Spektrum als ein Gemisch der beiden geometrischen Isomere vorliegt. Es läßt sich aus Acetonitril umkristallisieren. Farblose Nadeln, Schmp. 135° C unter Zersetzung.

Analyse:

3,888 mg Substanz: 5,144 mg CO_2 und 1,985 mg H_2O

9,37 mg Substanz: 5,64 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

4,342 mg Substanz: 0,665 ml N_2 bei 26,9° C und 740,00 Torr

5,31 mg Substanz: 3,25 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_5H_9N_2ClS$ (164,67)

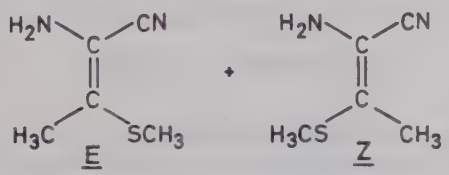
Ber.:	C 36,47	H 5,56	N 17,03	S 19,47	Cl 21,52
Gef.:	C 36,10	H 5,71	N 16,97	S 19,63	Cl 21,36

Charakteristische IR-Banden: 3,65 µ, 3,95 µ (ν-NH_3); 4,55 µ (ν-C≡N); 6,23 µ, 6,35 µ, 6,56 µ (δ NH_3 asym., sym., u. ν-C=C)

NMR-Spektrum (in D_2O) a) vor dem Umkristallisieren Banden bei: 2,57 ppm und 2,52 ppm Singuletts ($\underline{CH_3}$-S-); 2,44 ppm und 2,26 ppm Singuletts ($\underline{CH_3}$-C'=). (30E u. 30Z)

b) nach dem Umkristallisieren Banden bei: 2,55 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$-S-); 2,42 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$-C'=). (30Z)

2-Amino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (31)



0,03 Mol (4,93 g) 2-Amino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril-hydrochlorid (30) werden in 20 ml 20-proz. Kalilauge gegeben. Es entsteht ein Öl, das mit Methylen-

chlorid ausgeschüttelt wird. Die Methylenchloridphase wird über Siccon getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Man erhält eine klare, hellgelbe Flüssigkeit, die im Eisschrank erstarrt. Vor der Destillation liegt laut NMR-Spektrum ein Isomeregemisch vor, das sich bei zweimaliger Destillation in das stabilere Isomere 31Z umlagert. Schmp. 31° C, Sdp. 75° C, 0,4 Torr, Ausbeute 2,9 g (76 % d.Th.). Im gut verschlossenen Gefäß kann die Substanz einige Zeit im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Analyse:

8,486 mg Substanz: 14,578 mg CO_2 und 4,768 mg H_2O

11,05 mg Substanz: 8,55 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

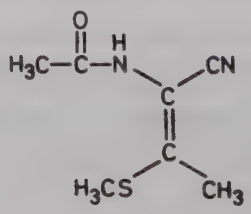
$C_5H_8N_2S$ (128,13)

Ber.:	C 46,87	H 6,29	S 24,97
Gef.:	C 46,88	H 6,29	S 24,80

Hydrolysiert man 21aZ in der oben angegebenen Weise, so erhält man unmittelbar 31Z. Die Base fällt so rein an, daß sie innerhalb kurzer Zeit durchkristallisiert.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) a) vor Destillation Banden bei: 2,30 ppm u. 2,27 ppm Singuletts ($\underline{CH_3}$-S-), 2,17 ppm u. 1,69 ppm Singuletts ($\underline{CH_3}$-C=) b) nach Destillation Banden bei: 2,30 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$S-), 2,17 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$-C=).

2-Acetylamino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (32)



0,005 Mol (0,64 g) 2-Amino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitril (31) werden in 3,5 ml Acetanhydrid gelöst. Dabei erwärmt sich der Reaktionsansatz. Nach 1/2 Std. wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Man erhält weiße Nadeln. Schmp. 125° C, Ausbeute 0,51 g (77 % d.Th.).

Analyse:

4,425 mg Substanz: 8,001 mg CO_2 und 2,301 mg H_2O

2,703 mg Substanz: 0,397 ml N_2 bei 27,1° C und 733,0 Torr

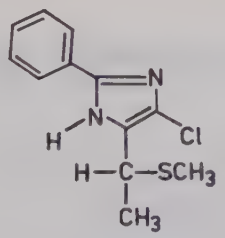
11,18 mg Substanz: 0,53 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_7H_{10}ON_2S$ (170,23)

Ber.:	C 49,38	H 5,92	N 16,45	S 18,83
Gef.:	C 49,34	H 5,82	N 16,11	S 18,72

Charakteristische IR-Banden (KBr): 3,14 µ (ν-NH); 4,55 µ (ν-C≡N); 6,02 µ (Amid I); 6,63 µ, 7,75 µ.

4-Chlor-5-(1'-methylmercapto)-äthyl-2-phenyl-imidazol (33a)



0,005 Mol (1,08 g) 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methyl-mercapto-acrylnitril (21a) werden in 250 ml absol. Äther gelöst und trockener Chlorwasserstoff 2 Std. bei Raumtemperatur

eingeleitet. Nach Stehenlassen über Nacht wird das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält helle Nadeln, die aus Äthanol/Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 179° C, Ausbeute 1,08 g (86 % d.Th.).

Analyse:

4,072 mg Substanz: 8,546 mg CO_2 und 1,966 mg H_2O

8,86 mg Substanz: 3,40 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

3,318 mg Substanz: 0,356 ml N_2 bei 29° C und 718 Torr

9,88 mg Substanz: 3,98 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

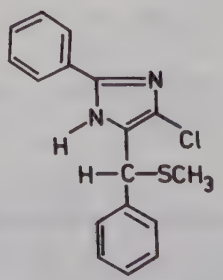
$C_{12}H_{13}ClN_2S$ (252,77)

Ber.:	C 57,02	H 5,18	N 11,08	S 12,68	Cl 14,02
Gef.:	C 57,27	H 5,40	N 11,47	S 12,91	Cl 13,63

Charakteristische IR-Banden (KBr): 3,45 µ (breit), 6,33 µ, 6,85 µ, 7,24 µ, 7,75 µ, 10,28 µ, 14,16 µ, 14,55 µ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 7,8 ppm und 7,5 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 (Ø-C<); 4,13 ppm Quadruplett (H-C<-CH_3); 2,0 ppm Singulett (CH_3S-); 1,57 ppm Dublett (CH_3-CH<).

4-Chlor-2-phenyl-5-(1'-methylmercapto)-benzyl-imidazol (33b)



0,001 Mol (0,278 g) 2-Benzylidenamino-3-methylmercapto-3-phenyl-acrylnitril (21c) wird in 150 ml absol. Äther gelöst und trockener Chlorwasserstoff 2 Std. bei Raumtemperatur eingeleitet. Nach Stehenlassen über Nacht wird das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält helle Nadeln, die aus Äthanol/Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 174° C, Ausbeute 0,292 g (95 % d.Th.).

Analyse:

5,421 mg Substanz: 12,881 mg CO_2 und 2,378 mg H_2O

12,65 mg Substanz: 4,08 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

3,179 mg Substanz: 0,252 ml N_2 bei 27,0° C und 731,5 Torr

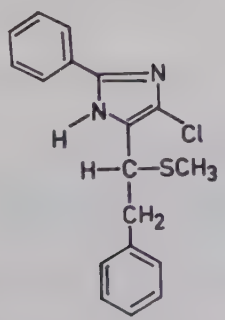
8,51 mg Substanz: 2,75 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{17}H_{14}ClN_2S$ (314,75)

Ber.:	C 64,87	H 5,12	N 8,89	S 10,18	Cl 11,26
Gef.:	C 64,84	H 4,91	N 8,68	S 10,36	Cl 11,46

Charakteristische IR-Banden (KBr): 3,5 µ (breit), 6,36 µ, 6,85 µ, 7,13 µ, 7,77 µ, 10,33 µ, 12,93 µ, 14,13 µ, 14,45 µ.

4-Chlor-2-phenyl-5-(1'-methylmercapto)-phenäthyl-imidazol (33c)



0,001 Mol (0,292 g) 2-Benzylidenamino-3-methylmercapto-3-benzyl-acrylnitril (21d) wird in 150 ml absol. Äther gelöst und trockener Chlorwasserstoff 2 Std. bei Raumtemperatur eingeleitet. Nach Stehenlassen über Nacht wird das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält helle Nadeln, die aus Äthanol/Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 214° C, Ausbeute 0,284 g (89 % d.Th.).

Analyse:

4,460 mg Substanz: 10,742 mg CO_2 und 2,148 mg H_2O

10,55 mg Substanz: 3,17 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

3,099 mg Substanz: 0,237 ml N_2 bei 28° C und 719 Torr

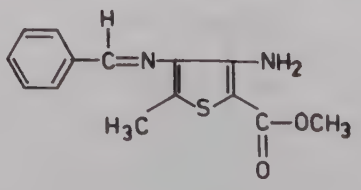
10,78 mg Substanz: 3,25 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{18}H_{16}ClN_2S$ (328,86)

Ber.:	C 65,74	H 5,21	N 8,51	S 9,75	Cl 10,78
Gef.:	C 65,73	H 5,39	N 8,21	S 9,67	Cl 10,66

Charakteristische IR-Banden (KBr): 3,5 µ (breit), 6,30 µ, 6,84 µ, 7,13 µ, 7,75 µ, 10,27 µ, 13,80 µ, 14,13 µ, 14,37 µ.

4-Amino-3-benzylidenamino-2-methyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (34a)



Weg a: 0,01 Mol (2,23 g) Natriumsalz von 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-mercapto-acrylnitril (20a) wird in 30 ml Methanol gelöst und mit 0,01 Mol (1,08 g) Chloressigsäuremethylester versetzt. Nach 15 Minuten wird 0,01 Mol (1,01 g) Triäthylamin zugefügt, der Ansatz 15 Minuten am Rückfluß erhitzt und dann 3 Std. stehengelassen. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält hellgelbe Kristalle. Schmp. 123° C, Ausbeute 1,1 g (40 % d.Th.).

Analyse:

4,703 mg Substanz: 10,548 mg CO_2 und 2,192 mg H_2O

3,257 mg Substanz: 0,298 ml N_2 bei 26,9° C und 735,5 Torr

13,55 mg Substanz: 5,10 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{14}H_{14}O_2N_2S$ (274,27)

Ber.:	C 61,31	H 5,15	N 10,21	S 11,66
Gef.:	C 61,21	H 5,22	N 10,08	S 12,07

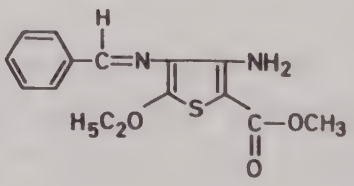
Charakteristische IR-Banden (KBr): 2,95 µ, 3,05 µ (ν-NH_2); 6,02 µ (ν-C=O); 6,20 µ, 6,27 µ, 6,53 µ, 7,66 µ, 8,12 µ, 13,12 µ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,46 ppm Singulett (ϕ-$\underset{H}{C}$=); 7,9 ppm und 7,5 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 (ϕ-$\underset{H}{C}$=); 5,6 ppm Singulett ($\underline{NH_2}$-C=); 3,82 ppm Singulett ($\underline{CH_3}O$-); 2,37 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$-C=).

Weg b: 0,01 Mol (2,23 g) Natriumsalz von 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-mercapto-acrylnitril (20a) wird in 30 ml Methanol gelöst und mit 0,01 Mol (1,22 g) Chloressigsäureäthylester versetzt. Nach 3 Std. wird das Lösungsmittel am Rotations-

verdampfer abgezogen und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0,66 g (24 % d.Th.). Die Identität mit der auf Weg a hergestellten Substanz wurde durch IR- und NMR-Spektren bewiesen.

4-Amino-3-benzylidenamino-2-äthoxy-5-methoxycarbonyl-thiophen (34b)



0,01 Mol (2,54 g) Natriumsalz von 2-Benzylidenamino-3-äthoxy-3-mercapto-acrylnitril (20b) wird in 50 ml Methanol gelöst und 0,01 Mol (1,08 g) Chloressigsäuremethylester zugegeben und umgeschüttelt. Nach 3 Std. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abgezogen und die Substanz aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält helle Nadeln vom Schmp. 129° C. Ausbeute 0,6 g (20 % d.Th.).

Analyse:

3,942 mg Substanz: 8,518 mg CO_2 und 1,878 mg H_2O

4,476 mg Substanz: 0,363 ml N_2 bei 27,0° C und 736,5 Torr

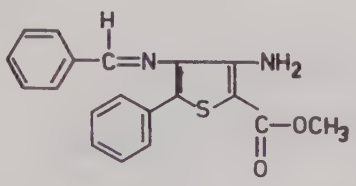
13,43 mg Substanz: 4,40 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{15}H_{16}O_3N_2S$ (304,29)

Ber.:	C 59,20	H 5,30	N 9,21	S 10,50
Gef.:	C 58,97	H 5,33	N 8,94	S 10,51

Charakteristische IR-Banden (KBr): 2,95 μ, 3,05 μ (ν-NH_2); 6,01 μ, (ν-C=O); 6,20 μ, 6,26 μ, 6,50 μ, 7,82 μ, 13,74 μ, 14,48 μ.

4-Amino-3-benzylidenamino-2-phenyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (34c)



0,01 Mol (2,86 g) Natriumsalz von 2-Benzylidenamino-3-mercapto-3-phenyl-acrylnitril (20c) wird in 50 ml Methanol gelöst und 0,01 Mol (1,22 g) Chloressigsäuremethylester zugegeben und umgeschüttelt. Nach 3 Std. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abgezogen und die Substanz aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält gelbe Nadeln vom Schmp. 114° C. Ausbeute 1,75 g (47 % d.Th.).

Analyse:

4,908 mg Substanz: 12,150 mg CO_2 und 2,112 mg H_2O

3,734 mg Substanz: 0,275 ml N_2 bei 27,1° C und 729,0 Torr

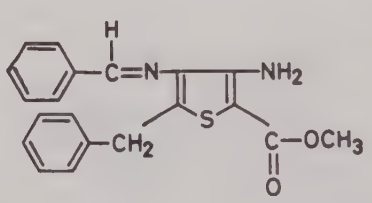
11,61 mg Substanz: 3,50 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{19}H_{16}O_2N_2S$ (336,33)

Ber.:	C 67,85	H 4,80	N 8,33	S 9,52
Gef.:	C 67,56	H 4,82	N 8,03	S 9,66

Charakteristische IR-Banden (KBr): 2,93 μ, 3,02 μ (ν-NH_2); 6,02 μ, (ν-C=O); 6,18 μ, 6,34 μ, 6,53 μ, 7,66 μ, 8,11 μ, 13,12 μ, 14,43 μ.

4-Amino-3-benzylidenamino-2-benzyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (34d)



0,01 Mol (3,00 g) Natriumsalz von 2-Benzylidenamino-3-mercapto-3-benzyl-acrylnitril (20d) wird in 50 ml Methanol gelöst und 0,01 Mol (1,22 g) Chloressigsäuremethylester zugegeben und umgeschüttelt. Nach 3 Std. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abgezogen und die Substanz aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält hellgelbe Nadeln vom Schmp. 110° C. Ausbeute 1,75 g (50 % d.Th.).

Analyse:

3,775 mg Substanz: 9,442 mg CO_2 und 1,743 mg H_2O

4,219 mg Substanz: 0,302 ml N_2 bei 25,9° C und 732,5 Torr

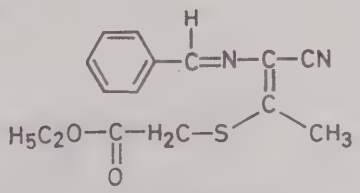
11,40 mg Substanz: 3,38 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{20}H_{18}O_2N_2S$ (350,36)

Ber.:	C 68,56	H 5,18	N 8,00	S 9,14
Gef.:	C 68,25	H 5,17	N 7,87	S 9,51

Charakteristische IR-Banden (KBr): 2,95 μ, 3,03 μ (ν-NH_2); 5,97 μ (ν-C=O); 6,15 μ, 6,26 μ, 6,50 μ, 7,65 μ (breit), 8,08 μ, 13,05 μ, 14,38 μ.

2-Benzylidenamino-3-methyl-3-äthoxycarbonyl-methylmercapto-acrylnitril (35a)



0,01 Mol (2,23 g) Natriumsalz des 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitrils (20a) wird in 30 ml Wasser gelöst. Zur filtrierten Lösung wird 0,01 Mol (1,22 g) Chloressigsäureäthylester gegeben und umgeschüttelt. Nach 5-stünd. Stehenlassen bei Raumtemperatur saugt man ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Es werden helle Kristalle erhalten. Schmp. 100° C, Ausbeute 1,6 g (56 % d.Th.).

Analyse:

4,261 mg Substanz: 9,753 mg CO_2 und 2,163 mg H_2O

6,539 mg Substanz: 0,586 ml N_2 bei 27,3° C und 736,5 Torr

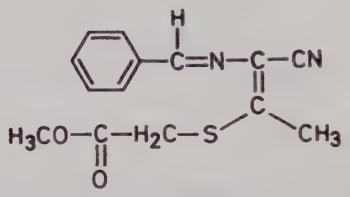
12,81 mg Substanz: 4,57 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{15}H_{16}O_2N_2S$ (288,29)

Ber.:	C 62,49	H 5,59	N 9,72	S 11,10
Gef.:	C 62,46	H 5,68	N 9,87	S 11,44

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,46 ppm Singulett ($\emptyset$-$\underset{H}{C}$=); 7,5 ppm und 7,8 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 ($\emptyset$-$\underset{H}{C}$=); 4,25 ppm Quadruplett (CH_3-CH_2-); 3,69 ppm Singulett (-S-CH_2-); 2,57 ppm Singulett (CH_3-C=); 1,28 ppm Triplett (CH_3-CH_2-).

2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methoxycarbonyl-methylmercapto-acrylnitril (35b)



0,01 Mol (2,23 g) Natriumsalz des 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methylmercapto-acrylnitrils (20a) wird in 30 ml Wasser gelöst. Zur filtrierten Lösung wird 0,01 Mol (1,08 g) Chloressigsäuremethylester gegeben, umgeschüttelt und über Nacht stehengelassen. Das Lösungsmittel wird abgesaugt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält weiße Nadeln vom Schmp. 122° C. Ausbeute 1,6 g (58 % d.Th.).

Analyse:

5,153 mg Substanz: 11,503 mg CO_2 und 2,362 mg H_2O

3,999 mg Substanz: 0,374 ml N_2 bei 27,3° C und 727,0 Torr

10,60 mg Substanz: 3,88 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

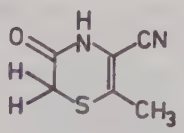
$C_{14}H_{14}O_2N_2S$ (274,27)

Ber.:	C 61,31	H 5,51	N 10,21	S 11,66
Gef.:	C 60,92	H 5,13	N 10,17	S 11,79

Charakteristische IR-Banden (KBr): 4,55 μ (ν-C≡N); 5,80 μ (ν-C=O); 7,64 μ, 8,45 μ, 13,13 μ, 14,42 μ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,46 ppm Singulett (Ø-$\underset{H}{C}$=); 7,5 ppm und 7,8 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 (Ø-$\underset{H}{C}$=); 3,74 ppm Singulett (-$\underline{CH_2}$-$\overset{O}{C}$-O$\underline{CH_3}$); 2,49 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$-C=).

2H-6-Methyl-5-cyan-1,4-thiazinon(3) (36)



0,01 Mol (2,88 g) 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-äthoxycarbonyl-methylmercapto-acrylnitril (35a) oder 0,01 Mol (2,74 g) 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-methoxycarbonyl-methylmercapto-acrylnitril (35b) werden in 350 ml mit Wasser gesättigtem Äther gelöst und unter Rühren 1 1/2 Std. Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 2-stünd. Stehenlassen wird der Äther am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Es werden helle Kristalle erhalten. Schmp. 183° C, Ausbeute 1,48 g (96 % d.Th.).

Analyse:

4,738 mg Substanz: 8,077 mg CO_2 und 1,703 mg H_2O

2,490 mg Substanz: 0,426 ml N_2 bei 27° C und 720 Torr

11,22 mg Substanz: 7,20 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_6H_6ON_2S$ (154,19)

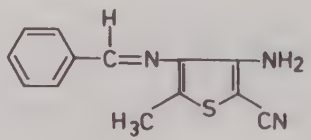
Ber.: C 46,73 H 3,91 N 18,16 S 20,79

Gef.: C 46,52 H 4,02 N 18,45 S 20,58

Charakteristische IR-Banden (KBr): 3,15 μ, 3,25 μ, 3,44 μ, 4,51 μ (ν-C≡N); 5,95 μ, 6,18 μ, 6,20 μ, 7,38 μ, 8,11 μ.

NMR-Spektrum (in Pyridin) Banden bei: 3,52 ppm Singulett ($\underline{H}_2C$); 2,90 ppm Singulett ($\underline{CH}_3$-C).

4-Amino-3-benzylidenamino-2-methyl-5-thiophencarbonitril (38a)



0,02 Mol (4,46 g) Natriumsalz des 2-Benzylidenamino-3-methyl-3-mercapto-acrylnitrils (20a) werden in 50 ml Methanol gelöst, 0,02 Mol (1,50 g) Chloracetonitril zugegeben und nach kurzem Rühren über Nacht stehengelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man gelbbraune Nadeln, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Ausbeute 0,8 g (17 % d.Th.), Schmp. 150° C.

Analyse:

3,886 mg Substanz: 9,197 mg CO_2 und 1,665 mg H_2O

2,699 mg Substanz: 0,421 ml N_2 bei 26° C und 720 Torr

11,63 mg Substanz: 4,70 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{13}H_{11}N_3S$ (241,24)

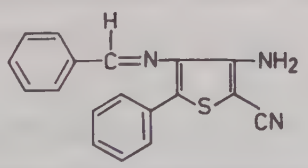
Ber.: C 64,72 H 4,60 N 17,42 S 13,26

Gef.: C 64,59 H 4,80 N 16,87 S 12,95

Charakteristische IR-Banden (KBr): 3,04 μ (ν-NH_2 mit Nebenbanden) 4,57 μ (ν-C≡N); 6,20 μ (δ-NH_2 , ν-C=N-); 6,81 μ, 11,07 μ, 13,25 μ, 14,51 μ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,45 ppm Singulett (Ø-C(H)=); 7,8 ppm und 7,5 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 (Ø-C(H)=); 4,7 ppm Singulett ($\underline{NH_2}$-); 2,39 ppm Singulett ($\underline{CH_3}$-C).

4-Amino-3-benzylidenamino-2-phenyl-5-thiophencarbonitril (38b)



Weg a: 0,02 Mol (5,72 g) Natriumsalz des 2-Benzylidenamino-3-mercapto-3-phenyl-acrylnitrils (20c) werden in 50 ml Methanol gelöst, 0,02 Mol (1,50 g) Chloracetonitril zugegeben und nach kurzem Rühren über Nacht stehengelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man gelbbraune Nadeln, die aus n-Propanol umkristallisiert werden. Ausbeute 3,3 g (54 % d.Th.), Schmp. 168° C.

Analyse:

4,600 mg Substanz: 11,982 mg CO_2 und 1,792 mg H_2O

2,878 mg Substanz: 0,358 ml N_2 bei 28° C und 725 Torr

11,16 mg Substanz: 3,70 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{18}H_{13}N_3S$ (303,31)

Ber.: C 71,27 H 4,32 N 13,86 S 10,55

Gef.: C 71,08 H 4,36 N 13,46 S 10,63

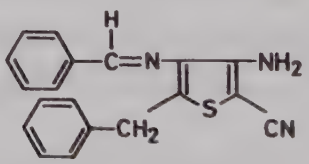
Charakteristische IR-Banden (KBr): 2,93 μ, 3,01 μ (ν-NH_2); 4,58 μ (ν-C≡N); 6,15 μ (δ-NH_2, ν-C=N); 6,96 μ, 7,05 μ, 10,33 μ, 13,11 μ, 14,5 μ (breit).

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei : 8,25 ppm Singulett (Ø-C(H)=); 7,7 ppm und 7,4 ppm Multipletts im Verhältnis 1:4 (Ø-C(H)=N-C'=C'-Ø); 4,7 ppm Singulett (NH_2-C'=).

Weg b: Führt man die bei Weg a aufgeführte Reaktion statt in Methanol in Wasser durch, so erhält man 4-Amino-3-benzylidenamino-2-phenyl-5-thiophencarbonitril (38b) in 50-proz. Ausbeute.

Die Identität mit der auf Weg a hergestellten Substanz wurde durch IR- und NMR-Spektren bewiesen.

4-Amino-3-benzylidenamino-2-benzyl-5-thiophencarbonitril (38c)



Weg a: 0,02 Mol (6,0 g) Natriumsalz des 2-Benzylidenamino-3-mercapto-3-benzyl-acrylnitrils (20d) werden in 50 ml Methanol gelöst, 0,02 Mol (1,50 g) Chloracetonitril zugegeben und nach kurzem Rühren über Nacht stehengelassen.

Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man gelbbraune Nadeln, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Ausbeute 4,0 g (63 % d.Th.), Schmp. 128° C.

Analyse:

4,282 mg Substanz: 11,250 mg CO_2 und 1,867 mg H_2O

2,401 mg Substanz: 0,307 ml N_2 bei 28° C und 717 Torr

11,55 mg Substanz: 3,60 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

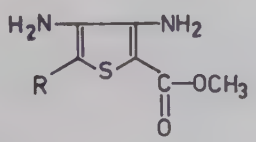
$C_{19}H_{15}N_3S$ (317,33)

Ber.:	C 71,97	H 4,76	N 13,24	S 10,08
Gef.:	C 71,70	H 4,88	N 13,67	S 9,99

Charakteristische IR-Banden (KBr): 2,95 µ, 3,05 µ, (ν-NH_2); 4,58 µ (ν-C≡N); 6,18 µ (δ-NH_2, ν-C=N-); 6,98 µ, 9,90 µ, 13,05 µ, 13,50 µ, 14,43 µ.

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) Banden bei: 8,29 ppm Singulett (Ø-$\underset{H}{C}$=); 7,7 ppm und 7,4 ppm Multipletts im Verhältnis 2:3 (Ø-$\underset{H}{C}$=); 7,22 ppm Singulett (Ø-CH_2-); 4,7 ppm Singulett ($\underline{NH_2}$-); 3,99 ppm Singulett (Ø-$\underline{CH_2}$-).

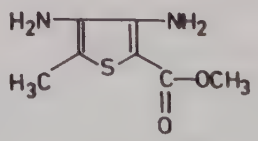
Darstellung der in 2-Stellung substituierten 3,4-Diamino-5-methoxycarbonyl-thiophene (39)



0,005 Mol des in 2-Stellung substituierten 4-Amino-3-benzylidenamino-5-methoxy-thiophens (34) werden in 300 ml

mit Wasser gesättigtem Äther gelöst und 1/2 Std. Chlorwasserstoff eingeleitet. Der Ansatz bleibt über Nacht stehen. Das ausgefallene Salz wird auf einer Fritte gesammelt und mit trockenem Äther kurz gewaschen. Anschließend übergießt man es mit ca 30 ml Wasser und fügt soviel Methanol hinzu, daß es sich gerade löst. Die filtrierte Lösung wird mit 20-proz. Kalilauge alkalisiert und 1/2 Std. stehengelassen. Dann gibt man noch soviel Wasser zu bis keine weitere Trübung mehr auftritt. Der Ansatz bleibt noch 1/2 Std. stehen und wird dann auf einer Glasfritte abgesaugt. Man erhält helle Nadeln.

3,4-Diamino-2-methyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (39a)



Aus 0,005 Mol (1,37 g) 4-Amino-3-benzylidenamino-2-methyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (34a) wurden nach vorstehender Vorschrift 0,92 g (99 % d.Th.) 3,4-Diamino-2-methyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (39a) erhalten. Die Substanz wurde aus Äthanol/Wasser umkristallisiert.
Schmp. 153° C.
Analyse:
3,691 mg Substanz: 6,130 mg CO_2 und 1,764 mg H_2O
4,005 mg Substanz: 0,563 ml N_2 bei 28,2° C und 713,5 Torr
11,15 mg Substanz: 5,95 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

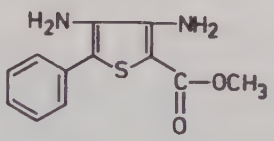
$C_7H_{10}O_2N_2S$ (186,17)

Ber.: C 45,16 H 5,41 N 15,05 S 17,19

Gef.: C 45,32 H 5,35 N 14,96 S 17,11

Charakteristische IR-Banden (KBr): 2,97 μ, 3,05 μ (ν-NH_2); 6,17 μ (δ-NH_2, ν-C=O); 6,36 μ, 7,50 μ, 7,98 μ, 9,25 μ.

3,4-Diamino-2-phenyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (39b)



Aus 0,005 Mol (1,68 g) 4-Amino-3-benzylidenamino-2-phenyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (34c) wurden nach vorstehender Vorschrift 0,905 g (73 % d.Th.) 3,4-Diamino-2-phenyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (39b) erhalten. Die Substanz wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Schmp. 118° C.

Analyse:

2,575 mg Substanz: 5,466 mg CO_2 und 1,169 mg H_2O

4,665 mg Substanz: 0,464 ml N_2 bei 27,1° C und 733 Torr

11,83 mg Substanz: 4,85 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

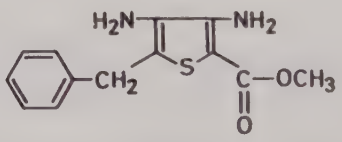
$C_{12}H_{12}O_2N_2S$ (248,23)

Ber.: C 58,06 H 4,86 N 11,29 S 12,89

Gef.: C 57,93 H 5,08 N 10,91 S 13,15

Charakteristische IR-Banden (KBr): 2,95 µ, 3,05 µ (ν-NH_2); 6,03 µ, 6,12 µ (δ-NH_2, ν-C=O); 6,41 µ, 7,50 µ, 8,08 µ, 13,06 µ, 13,25 µ, 14,40 µ.

3,4-Diamino-2-benzyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (39c)



Aus 0,005 Mol (1,75 g) 4-Amino-3-benzylidenamino-2-benzyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (34d) wurden nach vorstehender Vorschrift 1,05 g (80 % d.Th.) 3,4-Diamino-2-benzyl-5-methoxycarbonyl-thiophen (39c) erhalten. Die Substanz wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Schmp. 172° C.

Analyse:

4,680 mg Substanz: 10,174 mg CO_2 und 2,245 mg H_2O

3,794 mg Substanz: 0,375 ml N_2 bei 27,3° C und 720,5 Torr

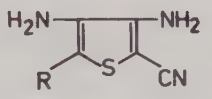
14,67 mg Substanz: 5,60 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{13}H_{14}O_2N_2S$ (262,26)

Ber.:	C 59,53	H 5,38	N 10,68	S 12,20
Gef.:	C 59,32	H 5,37	N 10,65	S 12,24

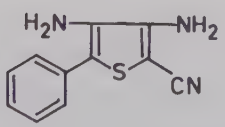
Charakteristische IR-Banden (KBr): 2,97 µ, 3,05 µ (ν-NH_2); 6,0 µ, 6,13 µ (δ-NH_2, ν-C=O); 6,39 µ, 7,50 µ, 7,95 µ, 13,14 µ, 14,30 µ.

Darstellung der in 2-Stellung substituierten 3,4-Diamino-5-thiophencarbonitrile (40)



0,005 Mol der in 2-Stellung substituierten 4-Amino-3-benzylidenamino-5-thiophencarbonitrile (38) werden in 300 ml mit Wasser gesättigtem Äther gelöst und 1/2 Std. Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 1-stünd. Stehenlassen wird das ausgefallene Salz abgesaugt und mit wenig trockenem Äther gewaschen. Es wird anschließend in 40 ml Methanol gelöst und mit 20-proz. Kalilauge alkalisiert. Nach 10 Min. wird soviel Wasser zugegeben bis keine weitere Trübung mehr auftritt. Nach 1 Std. wird die ausgefallene Substanz abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

3,4-Diamino-2-phenyl-5-thiophencarbonitril (40a)



Aus 0,005 Mol (1,51 g) 4-Amino-3-benzylidenamino-2-phenyl-5-thiophencarbonitril (38b) wurden nach vorstehender

Vorschrift 1,01 g (93 % d.Th.) 3,4-Diamino-2-phenyl-5-thiophencarbonitril (40a) erhalten, die aus Methanol/Wasser umkristallisiert wurden. Schmp. 166° C .

Analyse:

6,461 mg Substanz: 14,497 mg CO_2 und 2,442 mg H_2O

2,190 mg Substanz: 0,399 ml N_2 bei 28° C und 717 Torr

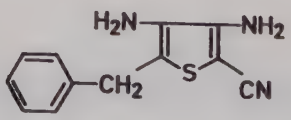
9,11 mg Substanz: 4,25 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{11}H_9N_3S$ (215,21)

Ber.:	C 61,39	H 4,22	N 19,53	S 14,87
Gef.:	C 61,23	H 4,23	N 19,49	S 14,96

Charakteristische IR-Banden (KBr): 3,06 µ, 3,17 µ, (ν-NH_2); 4,61 µ (ν-C≡N); 6,12 µ (δ-NH_2); 6,62 µ, 6,75 µ.

3,4-Diamino-2-benzyl-5-thiophencarbonitril (40b)



Aus 0,005 Mol (1,58 g) 4-Amino-3-benzylidenamino-2-benzyl-5-thiophencarbonitril (38c) wurden nach vorstehender Vorschrift 1,12 g (97 % d.Th.) 3,4-Diamino-2-benzyl-5-thiophencarbonitril (40b) erhalten, die aus Äthanol/Wasser umkristallisiert wurden. Schmp. 115° C.

Analyse:

3,560 mg Substanz: 8,203 mg CO_2 und 1,584 mg H_2O

2,298 mg Substanz: 0,388 ml N_2 bei 29° C und 718 Torr

10,59 mg Substanz: 4,73 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$-Lösung

$C_{12}H_{11}N_3S$ (229,23)

Ber.:	C 62,87	H 4,84	N 18,33	S 13,96
Gef.:	C 62,88	H 4,98	N 18,04	S 14,32

Charakteristische IR-Banden (KBr): 3,00 µ, 3,07 µ (ν-NH_2); 4,58 µ (ν-C≡N); 6,14 µ (δ-NH_2); 6,62 µ, 6,85 µ, 13,55 µ, 14,35 µ.

Lebenslauf

Am 18. August 1939 wurde ich als Sohn des Apothekers Heinrich Seib und seiner Ehefrau Hilde, geb. Herold in Limburg an der Lahn geboren.

Von Herbst 1945 bis Ostern 1950 besuchte ich die Volksschule in Eschwege. Ostern 1950 bestand ich die Aufnahmeprüfung für das Gymnasium. Am 1. April 1951 zogen meine Eltern nach Nentershausen, Kreis Rotenburg/Fulda, deshalb wechselte ich Ostern 1951 auf die Gerhart-Hauptmann-Schule in Sontra über, wo ich im März 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Am 1. April 1960 trat ich als Praktikant in die Schedtler'sche Apotheke Nentershausen ein. Im März 1962 bestand ich vor dem Prüfungsausschuß in Kassel das pharmazeutische Vorexamen. Vom April bis Oktober 1962 arbeitete ich in meiner Lehrapotheke.

Im W.S. 1962/63 begann ich mit dem Pharmaziestudium an der Philipps-Universität Marburg, wo ich im Oktober 1965 das pharmazeutische Staatsexamen ablegte. Von November 1965 bis April 1966 arbeitete ich als Kandidat in der Bahnhof-Apotheke Eschwege.

Im Mai 1966 ging ich zurück an das Institut für Pharm. Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg und absolvierte ein Praktikum für Fortgeschrittene. Vom August bis Oktober 1966 war ich als Kandidat in der Bahnhof-Apotheke Eschwege beschäftigt. Seit November 1966 arbeite ich an meiner Dissertation unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K.Hartke.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Dimroth, Drawert, Hartke, Kating, Kirmse, List, Mahr, Musso, Nultsch, Schmid, Schmitz, v.Stosch und Walcher.